Pour la bibliothèque de la Faculté

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr GUSTAVE ROUSSY

SUPPLÉMENT, 1929

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN
—
1929

TITRES

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin en Chef de l'Hospice départemental Paul Brousse.
Directeur du Centre anticancéreux de la Banlieue parisienne.
Président de la Société Anatomique de Paris.
Secrétaire général de l'Association française pour l'Étude du cancer.
Membre et ancien président de la Société de Neurologie.
Membre de la Société de Biologie.
Président de la Société de Pathologie comparée.
Membre de la Société de Chimie biologique.
Membre de la Société oto-neuro-oculistique de Strasbourg.
Membre étranger de l'American Medical Association.
Membre associé de l'Association for the Study of Internal Secretions.
Membre associé de l'American Neurological Association.
Membre correspondant de l'Académie Royale de Turin.
Membre correspondant de l'Académie de Florence.
Membre correspondant de la Société médicale de Genève.
Membre correspondant de l'Association argentine pour l'étude du cancer.
Membre correspondant de la Société de Médecine de Danemark.
Membre honoraire de la Société de Neurologie de Philadelphie.
Membre correspondant de l'Académie romaine de Médecine.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES



AVANT-PROPOS

Les travaux que je vais résumer ici font suite à ceux que j'ai exposés dans mes *Titres et Travaux scientifiques* de 1924. Ils procèdent des mêmes méthodes et sont inspirés des mêmes doctrines.

En prenant possession de la chaire d'Anatomie pathologique, en 1925, j'ai développé les idées générales qui allaient être à la base de mon Enseignement et de mes Recherches. Je rappellerai ici la partie de ma leçon inaugurale qui traite de :

La place qui doit être réservée à l'Anatomie pathologique dans la Médecine moderne, et ses perspectives d'avenir.

« Sans doute, — disais-je — depuis Claude Bernard, la physiologie occupe le premier rang parmi les sciences biologiques; sans doute, depuis les mémorables découvertes de Pasteur, le problème étiologique et pathogénique, laissé dans l'ombre par l'Ecole organicienne, a été éclairé d'un jour nouveau. L'avènement de la bactériologie, de la sérologie, de l'étude des colloïdes a conduit au concept de l' « humorisme moderne », et chaque jour l'étude physico-chimique des humeurs nous apparaît plus importante dans ses conséquences et dans ses résultats; cela est incontestable et indiscuté.

« Mais les perfectionnements apportés par les méthodes nouvelles d'observation, les colorations vitales, les cultures de tissus, permettent d'étudier, non plus la cellule morte, mais bien la cellule vivante, et de mieux analyser les causes qui en troublent le rythme normal. Avec le concours de la chimie et de la physique biologiques, l'ancienne histologie statique a fait place à l'histo-physiologie normale ou pathologique, qui forme un des chaînons de la biologie.

« Ainsi rénovée, l'Anatomie pathologique reste une des disciplines fondamentales de la Médecine.

« En dépit de ce que prétendent certains, elle nous permet encore d'acquérir des notions nouvelles et d'enrichir le cadre de la nosographie en les appuyant sur les bases solides du substratum anatomique. Il me sera facile de le démontrer à l'appui de quelques exemples.

« C'est de l'observation anatomo-pathologique que l'Anatomie et la Physiologie du système nerveux ont tiré leurs plus utiles renseignements.

« N'est-ce pas l'analyse des lésions créées par la maladie qui a permis d'établir l'architecture de la substance blanche et des voies de conduction du système nerveux au moyen des dégénérescences directes ou indirectes? N'est-ce pas le mode d'évolution de ces dégénérations qui a fourni les données les plus solides que nous possédions sur les fonctions des différentes parties du cerveau et de la moelle épinière? Les résultats des expériences des physiologistes, qui ont localisé le siège des centres moteurs et sensitifs au niveau de l'écorce cérébrale chez les animaux, sont appuyés sur les documents fournis par l'observation anatomique des lésions encéphaliques chez l'homme. Et, plus près de nous, la physiologie des corps striés commence à s'éclairer depuis que Wilson a décrit la dégénérescence hépato-lenticulaire. Enfin, cette entité nouvelle, l'encéphalite épidémique, a conquis son droit de cité dans le cadre nosographique, grâce à l'étude anatomique des lésions créées par le virus cytotrope.

« Dans le domaine de l'endocrinologie, qui a pris dans la pathologie moderne une si grande importance, les données tirées de l'observation morphologique reprennent peu à peu leur place légitime, et nous obligent à réviser, en partie du moins, la physiologie et la pathologie de certaines glandes endocrines.

« Un novateur en ces questions de sécrétion interne, le Pr Gley, a bien montré que trois conditions doivent être réunies pour permettre à une glande d'être reconnue comme endocrine : conditions physiologiques, chimiques et histologiques. Et c'est sans doute parce que ces dernières ont été trop négligées que l'on est contraint de réformer des notions que l'on croyait à jamais établies.

« Voici, en effet, qu'en dehors de l'acromégalie, — dont Pierre Marie a fixé une fois pour toutes l'individualité anatomo-clinique, — tous les syndromes attribués à l'hypophyse sont discutés à nouveau, en tant que signes d'origine endocrinienne. Et l'on arrive à s'étonner que des fonctions importantes comme celle de la régulation de la teneur en eau de l'organisme, du métabolisme des hydrates de carbone, des graisses, aient pu être attribuées à un organe aussi rudimentaire que la neuro-hypophyse, formée essentiellement d'un élément de soutien : la névroglie. A redresser de telles erreurs, la morphologie ne retrouve-t-elle pas tous ses droits? Ne les renforce-t-elle pas lorsque, scrutant l'organisation architecturale de la substance grise du plancher du troisième ventricule, elle nous révèle l'existence d'amas cellulaires dont l'importance avait échappé jusqu'ici?

« Ainsi s'avère la nécessité d'unir l'Anatomie pathologique à la Médecine expérimentale qui, en créant la maladie, permet d'en suivre rationnellement les effets par l'observation morphologique. Les exemples sont nombreux, où le mécanisme

et la pathogénie de certains processus morbides nous ont été révélés par ce qu'on peut appeler l'histogenèse expérimentale.

« Par cette méthode, toute l'édification du follicule tuberculeux a été précisée, et l'on a pu en suivre les diverses étapes, depuis le moment où l'organisme subit l'attaque du bacille de Koch, jusqu'à celui où, vaincu par les poisons tuberculeux, le tissu succombe à la lutte, se caséifie et meurt.

« Dans l'étude du cancer, l'observation morphologique et expérimentale a posé déjà de nombreux jalons sur la route qui conduira sans doute un jour à la solution de l'angoissant problème.

« Au moyen du cancer expérimental, on a pu saisir le mécanisme de la formation du premier nodule tumoral et de son mode de développement dont les diverses étapes ont été suivies au microscope jour par jour, et presque heure par heure; et l'on peut en même temps apprécier les réactions que l'organisme met en jeu à l'égard du tissu néoplasique envahissant.

« De ces données la chirurgie et la médecine ont tiré d'utiles déductions pratiques. La chirurgie des cancers ne doit-elle pas une partie de ses progrès à la notion de l'ensemencement tissulaire qui commande l'asepsie cellulaire opératoire? — Et le traitement des cancers par les radiations n'est-il pas basé sur les notions biologiques de l'action des rayonnements sur les tissus normaux et pathologiques? Ce sont des observations d'ordre histologique qui ont conduit Bergonié et Tribondeau à établir cette loi de « corrélation entre la fragilité rœntgénienne des cellules et leur activité reproductrice », loi qui régit en grande partie la radiothérapie des cancers.

« Par l'étude des biopsies en série pratiquées chez l'homme, au cours des traitements des cancers, on peut voir se dérouler sous le microscope les divers stades de l'action destructive des rayonnements sur la cellule néoplasique, en même temps que s'édifient les phénomènes réactionnels qui concourent aux processus de la guérison. Ainsi la succession des images morphologiques, que l'on peut multiplier à volonté, donne l'impression du phénomène morbide en mouvement.

« L'Anatomie pathologique, par son association avec la Médecine expérimentale et la Clinique, n'est plus seulement une *science qualitative* et *statique*; elle est devenue *quantitative* et *dynamique*.

« L'orientation nouvelle de l'Anatomie pathologique s'affirme encore grâce à l'interpénétration de plus en plus intime de la chimie, de la physique et de la biologie. A la lumière de ces sciences, l'ancienne histologie morphologique se trouve en quelque sorte rénovée au profit d'une véritable histo-physiologie qui nous apparaît non seulement pleine de promesses, mais déjà féconde en résultats.

« L'étude de la cellule cancéreuse marque bien cette évolution de la cytobiologie moderne. Doué de propriétés intenses de vie et de reproduction, le tissu can-

céreux se prête plus que tout autre à de telles investigations. Et au moyen de la culture *in vitro* de ces tissus, on peut analyser les différents facteurs dont l'action s'exerce sur la forme de la cellule en même temps que sur ses fonctions.

« Il y a longtemps que l'analogie entre les phénomènes qui président aux développements de l'œuf et de la cellule cancéreuse avait frappé les morphologistes, les images fournies au cours du cycle de ces deux phénomènes étant très sensiblement les mêmes.

« Or, les biologistes abordent aujourd'hui le problème par une autre de ses faces. Jacques Loeb a émis le premier l'idée que les recherches sur l'activation de l'œuf pourraient fournir des suggestions intéressantes pour l'étude de la cancérisation cellulaire. Et voici que les expériences de parthénogenèse artificielle chez les œufs d'oursin nous amènent à considérer le déterminisme de la fécondation comme étant d'ordre physico-chimique. Peut-être le mécanisme de la rupture de l'équilibre cellulaire, qui donne naissance au cancer, est-il de même nature?

« Ce ne sont là, pour le moment, que d'ingénieuses hypothèses, mais « il faut bien se garder de proscrire l'usage des hypothèses et des idées quand il s'agit d'instituer l'expérience ou d'imaginer des moyens d'observation, nous dit Claude Bernard. C'est l'idée qui est le principe de tout raisonnement et de toute invention, c'est à elle que revient toute espèce d'initiative ».

« Et voici qu'à l'heure actuelle, l'histologiste ne limite plus son champ d'observation à la cellule considérée comme unité biologique. Ne sait-on pas, en effet, que noyau et cytoplasme ont sensiblement la même structure physico-chimique que les autres parties du milieu intérieur solide ou liquide, au sein desquelles se déroulent aussi les actes de la vie?

« Au moyen de l'expérimentation combinée avec les investigations morphologiques et chimiques, on commence à entrevoir, avec Nageotte, la valeur des interactions qui s'exercent entre la trame conjonctive et les éléments nobles qui l'habitent. Et, il est permis de penser que l'étude des ferments élaborés par les cellules à l'état normal ou à l'état de maladie, ainsi que celle de leur action sur le milieu intercellulaire solide apportera un jour quelques lumières sur le mécanisme complexe de certains processus généraux, comme celui des scléroses. Il en sera peut-être de même pour le cancer, où les aspects du tissu interstitiel, si riches, si polymorphes dans les tumeurs épithéliales, ont déjà élucidé plusieurs points de la carcinogenèse, jusque-là restés obscurs.

« Ainsi, l'alliance de la morphologie et de la physiologie nous apparaît de plus en plus intime et aussi de plus en plus nécessaire. La science des formes ne peut être opposée à la science des fonctions. L'ancienne morphologie, purement statique, s'est transformée. Par la morphogénie, qui utilise la méthode expérimentale, s'établit une gradation qui conduit à la conception actuelle de la matière organisée,

considérée dans ses rapports intimes avec la vie. En pathologie, comme en biologie générale, cette notion est fondamentale. Les chercheurs de l'avenir devront en être pénétrés. »

Telles sont les idées générales qui ont inspiré mes propres recherches comme celles de mes élèves et de mes collaborateurs.

Mon activité scientifique a subi, par ailleurs, une orientation un peu nouvelle dans ces dernières années. Elle me fut dictée par le sentiment des responsabilités et le besoin des réalisations que l'on éprouve à certaines étapes de la vie.

C'est ainsi que j'ai réorganisé et modernisé l'enseignement de l'Anatomie pathologique à la Faculté de Paris.

J'ai pris aussi, depuis 1919, une part active à la Lutte anticancéreuse en France, surtout dans le département de la Seine, où j'ai fait créer un *Institut du cancer*, rattaché à la Faculté de Médecine de Paris.

Le programme que je me suis tracé, en prenant possession de la chaire d'Anatomie pathologique est, ainsi, en voie de réalisation.

I

CANCER

ÉTIOLOGIE DU CANCER

I. **Un cas de sarcome post-traumatique.** En collaboration avec F. Bertillon. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, t. XIII, nº 8, novembre 1924.

II. **Hérédité et contagion du cancer.** *Informateur médical*, nº 174, 1er mai 1927.

III. **Épithélioma de l'avant-bras développé sur cicatrice de brûlure ancienne.** En collaboration avec Sorton et Perrot. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, t. XVI, nº 6, juin 1927.

IV. **Syphilis et cancer. A propos des épithéliomas des muqueuses bucco-pharyngo-laryngées.** En collaboration avec Bertillon. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, t. XVI, nº 9, décembre 1927.

V. **Quelques points discutés de l'étiologie du cancer (hérédité, contagion, traumatismes, cicatrices).** *Annales de Médecine*, t. XXIV, nº 4, novembre 1928.

Le Cancer et l'Hérédité. — L'hérédité du cancer admise depuis fort longtemps garde encore des partisans convaincus dans le grand public comme parmi les médecins. Si la question ne peut être résolue d'une façon définitive, en raison même de l'obscurité qui règne sur la cause réelle du cancer, il semble néanmoins que l'on soit en droit, avec la plupart des biologistes, de nier l'influence directe de l'hérédité sur le cancer. Dire que le cancer est une maladie héréditaire, c'est admettre la transmission directe, des ascendants à leurs descendants, d'un agent vivant, d'un principe spécifique ou encore d'un vice de développement cellulaire, qui serait la cause ou le point de départ du cancer.

Or, rien ne permet, à l'heure actuelle, d'incriminer à l'origine un organisme exogène vivant, visible ou invisible, et, si la théorie embryonnaire du cancer peut

expliquer la formation de certaines néoplasies, le plus souvent bénignes, elle ne donne pas la clef de la cancérisation cellulaire.

Les partisans de l'hérédité du cancer puisent leurs arguments, d'une part dans la pathologie humaine où l'on retrouve quelques exemples, rares d'ailleurs, de familles à cancer, et, d'autre part, dans la pathologie expérimentale à la faveur des travaux de Maud Slye sur la souris, qui sont venus donner à la question un regain d'actualité.

En ce qui concerne la pathologie humaine, on retrouve très souvent, dit-on, le cancer dans les antécédents héréditaires de sujets atteints de cette maladie. On connaît même des familles où le cancer frappe régulièrement plusieurs générations et l'on trouve cités des exemples dans tous les ouvrages classiques.

A l'étranger, il y a bien des années que Bashford et ses collaborateurs de l'Imperial Cancer Research ont réagi contre le « dogme » de l'hérédité du cancer, et qu'ils ont montré les nombreuses causes d'erreurs dont étaient sujettes les statistiques. Néanmoins plusieurs auteurs restent encore partisans de l'hérédité cancéreuse et Roger Williams s'est fait en Angleterre l'un des défenseurs de cette thèse.

A Amsterdam, W. F. et C. Ph. Wassink ont défendu également la thèse du cancer héréditaire, mais les faits apportés par ces auteurs n'entraînent point la conviction d'autant plus qu'ils intéressent un nombre de cas réellement insuffisant.

La pathologie expérimentale, entre les mains de Murray, de Loeb et surtout de Maud Slye a fourni des documents qui plaideraient en faveur de l'hérédité cancéreuse.

Les travaux de Maud Slye s'appuient sur plus de 50 000 autopsies de souris, comportant plus de 5 000 cancers spontanés primitifs parmi lesquels figurent presque tous les types de tumeurs malignes décrits en pathologie humaine. Cette étude de l'hérédité cancéreuse a été faite suivant les méthodes préconisées par Mendel en 1865 pour l'hérédité en général. Ces expériences peuvent se résumer ainsi :

1° Chez la souris, le cancer suit les lois de l'hérédité mendélienne, suivant lesquelles les caractères transmis peuvent être distingués en caractères dominants qui persistent, et en caractères récessifs, qui disparaissent;

2° Chez la souris, la tendance à faire du cancer ou à résister au cancer, sont des propriétés qui se transmettent par hérédité, conformément aux lois de Mendel.

Les expériences de contrôle n'ont pu confirmer jusqu'ici les résultats de Maud Slye. Lynch, en s'adressant à des souches différentes de celles de Maud Slye, est arrivé à des résultats un peu différents, à savoir que le cancer se transmet à la première génération, et que cette transmission se fait non pas à la façon d'un caractère récessif, mais à la façon d'un caractère dominant. De Coulon et Boez (à Strasbourg) n'ont pas non plus abouti à des résultats identiques à ceux de Maud Slye.

A notre avis, les données empruntées à la pathologie humaine ou à la pathologie expérimentale, ne suffisent pas à affirmer l'hérédité du cancer.

En effet, à lire avec soin les documents statistiques, on est bien vite frappé de leur fragilité et des nombreuses causes d'erreurs qu'ils comportent.

Celles-ci tiennent d'abord à la manière dont les médecins recueillent les documents : ce sont en général des renseignements verbaux, fournis le plus souvent par les malades eux-mêmes et accueillis sans contrôle clinique, ni anatomique.

Elles tiennent encore à ce que le cancer ne représente pas une entité morbide bien définie, mais un groupement de lésions ou d'affections plus ou moins étroitement apparentées entre elles. Comment est-il possible alors de mettre sur le même plan les cancers de la peau et ceux du foie, du pancréas ou des organes génitaux, ou encore les cancers épithéliaux et les cancers conjonctifs ou sarcomes? Or, les statistiques d'hérédité cancéreuse n'établissent à l'habitude aucune distinction entre les différentes variétés de néoplasmes.

De plus, admettre l'hérédité du cancer sur les seuls antécédents héréditaires des malades atteints de cancer, c'est méconnaître les lois de la coïncidence et du hasard, qui jouent incontestablement dans le cas d'une maladie aussi fréquente. Ne serait-on pas aussi bien fondé à soutenir également l'hérédité de la pneumonie, de la scarlatine, de la fièvre typhoïde, lorsque plusieurs membres d'une même famille en sont successivement frappés en dehors de toute contagion, bien entendu.

Enfin, voici un dernier argument : dans les statistiques favorables à l'hérédité du cancer, on ne tient compte que des faits positifs et on fait table rase de tous ceux qui sont contraires à la thèse.

Quant aux notions tirées du cancer expérimental, s'il est possible, vraisemblable même, que les lois biologiques de la souris puissent s'appliquer à l'homme, il ne faut pas oublier que les expériences de contrôle entreprises jusqu'ici sont loin de confirmer les conclusions de Maud Slye; il en est de même pour celles qui ont trait au cancer du goudron. La question demeure entière et mérite d'être reprise intégralement.

Le cancer ne peut donc être considéré comme une maladie héréditaire et familiale au sens propre du mot. Mais ceci ne veut pas dire que la notion des caractères acquis héréditairement par le terrain, sur lequel évolue le cancer, ne doivent pas entrer en ligne de compte, comme pour toute autre maladie. Il s'agit alors d'une hérédité de terrain qui, en présence des agents cancérigènes, place l'organisme dans un état de plus ou moins grande résistance ou de réceptivité au cancer. Mais on dépasse ici le domaine des maladies héréditaires pour aborder celui de l'immunité et de la réceptivité naturelles en général, à l'égard des processus morbides, problème qui n'a rien de particulier au cancer.

Or, à l'heure actuelle, cette notion du facteur terrain prend de plus en plus

d'importance dans la conception pathogénique des maladies en général, quelles qu'en soient les causes, exogènes ou endogènes, qu'il s'agisse de la tuberculose ou du diabète, de la scarlatine ou du rhumatisme.

Nous pensons que c'est seulement de cette hérédité de terrain que l'on est en droit de parler en matière de cancer parce qu'elle seule s'appuie sur des données scientifiques rigoureuses.

Le Cancer et la Contagion. — La contagion du cancer fut surtout admise à l'époque pastorienne où l'on cherchait à tirer des faits de soi-disant contagion de tumeurs malignes, des arguments en faveur de la théorie microbienne. C'est ainsi que l'on a cité des cas de « cancers à deux », observés chez le mari et la femme; mais ce sont là des faits exceptionnels. C'est ainsi également que l'on a signalé des soi-disant épidémies de cancers dans certains villages ou encore dans certaines rues ou certaines maisons (maisons à cancer).

Il y a bien des années que Bashford s'élevait contre cette manière de voir et proclamait que : « les maisons à cancer, de même que les cages à cancer, sont un mythe qui a pour effet d'alarmer le public et de retarder les recherches scientifiques ».

Pour notre part, nous n'avons jamais eu l'occasion d'observer un seul cas qui puisse être retenu en faveur de la contagiosité du cancer et les documents invoqués à l'appui de la contagion du cancer nous semblent peu convaincants.

Quant à l'observation de ce malheureux interne des hôpitaux de Paris, publiée en 1926 par Lecène et Lacassagne, elle reste unique en son genre et comporte nombre de points difficiles à expliquer. Il s'agit d'un *épithélioma du sein* qui aurait provoqué, par inoculation, un *sarcome* d'un membre et ce sarcome des plus authentiques du type fuso-cellulaire, s'est comporté à la manière d'un épithélioma et s'est généralisé par la voie lymphatique. De plus, toutes les tentatives d'inoculation à l'animal échouèrent.

Il est vraisemblable qu'il s'agissait d'une *greffe* et non d'une *inoculation*. Cette observation ne permet encore aucune conclusion.

Avec la plupart des biologistes, nous pensons que rien n'autorise à considérer le cancer comme une maladie contagieuse.

Le cancer et les traumatismes. — Cette question mérite d'être discutée à la lumière de faits précis, sans parti pris et sans idée préconçue, en raison de son double intérêt doctrinal (car le traumatisme est fréquemment allégué, comme *primum movens* ou cause seconde du cancer), intérêt pratique, car souvent le médecin expert est chargé d'établir les liens qui unissent traumatismes et cancer, en vue d'établir les responsabilités médico-légales.

Mais, il faut distinguer le *choc* ou *traumatisme unique* des *traumatismes multiples* et *répétés* qui rentrent dans le groupe des actions irritatives de nature mécanique. Il faut séparer aussi de la *contusion simple* ou directe les *traumatismes suivis de plaie* qui dure et qui, par l'intermédiaire d'une lésion inflammatoire chronique ou par la formation d'une cicatrice, conduisent au cancer.

Dans ces deux derniers groupes de faits, il existe entre le cancer et le traumatisme initial une longue étape au cours de laquelle se constituent ces états inflam-



Fig. 1. — Sarcome post-traumatique. — Aspect de la tumeur, le 10 mai 1924.

matoires chroniques dits « états précancéreux », tels que : ulcères variqueux, trajets fistuleux, ulcères gastriques ou cicatrices..., en un mot, de ces états dont le rôle paraît incontestable, mais dont la portée a été peut-être exagérée.

Seuls, les *chocs uniques* rentrent, à proprement parler, dans la question des cancers dits traumatiques.

L'origine traumatique du cancer a été soutenue depuis longtemps par Velpeau en France et par Virchow en Allemagne. Plus récemment, la question a été mise à l'ordre du jour de plusieurs Congrès ou discussions de Sociétés savantes. En France, elle a fait l'objet du rapport de Segond, au Congrès de Chirurgie de 1907; des rapports présentés à l'Association française pour l'étude du cancer, pendant la guerre, en 1918; du rapport de Cordonnier et Müller, au Congrès de Médecine légale de Lille en 1925.

Dans leur ensemble, les conclusions de ces rapports sont sensiblement analogues

Elles concèdent au traumatisme la valeur d'une cause, non pas déterminante, mais occasionnelle et admettent qu'il est juste de faire bénéficier les accidentés du travail en matière de responsabilité médico-légale en raison même de notre ignorance sur l'origine première du cancer.

J'ai rapporté avec Bertillon, en 1924, l'observation suivante qui mérite d'être versée au débat.

A la suite d'un choc violent sur la cuisse suivi de l'apparition d'un hématome,

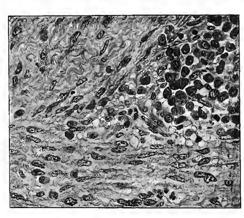


Fig 2. — Aspect de pseudo-sarcome inflammatoire, revêtu par la tumeur, en certains points.

s'était développé, chez un chauffeur de locomotive, âgé de vingt-neuf ans, un sarcome fuso-cellulaire. L'enchaînement des faits nous a autorisé à considérer cette tumeur comme liée au traumatisme et à poser le diagnostic de « sarcome post-traumatique » en apportant toutefois les réserves que comporte un tel diagnostic et en signalant la longue période intercalaire durant laquelle tout se bornait à une plaie contuse, puis suppurée.

Cette observation comportait bien entendu une conclusion pratique : amenés à établir un certificat médico-légal destiné à défendre les droits de la veuve du malade, nous n'avons pas hésité à conclure en faveur du demandeur et à considérer la compagnie du chemin de fer comme responsable.

Une de mes élèves, M[lle] A. Bourguina a rapporté deux observations (un sar-

come du fémur et un épithélioma baso-cellulaire de la racine du nez) dans l'étiologie desquelles l'origine traumatique semblait pouvoir être incriminée. Ces deux observations recueillies dans mon service du Centre anticancéreux de Villejuif, sont les seules que nous ayons pu relever, sur un ensemble de 2 000 consultants examinés de 1921 à 1928.

En résumé, je pense que le cancer post-traumatique n'est rien moins que démontré.

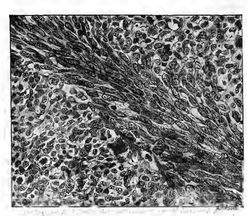


Fig. 3. — Aspect sarcomateux typique de la même tumeur, en d'autres points.

Néanmoins, dans la pratique, on ne saurait retirer à la victime le bénéfice du doute. A plusieurs reprises, au cours de la guerre, comme au Centre anticancéreux de Villejuif, j'ai été conduit à établir un certificat tendant à attribuer un certain rôle sinon déterminant, du moins aggravant, dans la genèse d'un néoplasme.

Le cancer et les cicatrices. — La notion de l'apparition du cancer sur de vieilles cicatrices est très ancienne, puisqu'on la retrouve dans les textes latins comme ceux de Celse. Il convient ici de bien délimiter le sujet, comme nous l'avons fait pour les traumatismes, et de se reporter très exactement à la définition même des termes employés.

Par *cicatrice*, il faut entendre un état particulier plus ou moins définitif des tissus, résultant d'un processus inflammatoire ancien à évolution subaiguë ou chronique, processus constitué par l'édification d'un tissu conjonctif du type fibreux

cicatriciel. Cette définition élimine les plaies atones, les ulcérations chroniques, telles que les ulcères variqueux, les fistules tuberculeuses, qui ne sont pas des cicatrices à proprement parler, et qui seront étudiées plus loin.

Parmi les cicatrices qui aboutissent au cancer, celles des brûlures sont de beaucoup les plus fréquentes. Des thèses françaises déjà anciennes, comme celle de Heurtaux (1860), de Clément (1868), et de Gallard (1892) en rapportent de nombreux exemples.

Dans un article d'ensemble, F. Bang (de Copenhague) a repris l'étude des rap-



Fig. 4. — Épithélioma spino-cellulaire sur cicatrice de brûlure du poignet.

ports des états cicatriciels avec le cancer, et en a rapporté un certain nombre d'exemples personnels.

J'ai publié moi-même, avec mes élèves Sorton et Perrot en 1927, une observation tout à fait démonstrative à cet égard.

Il s'agit d'un homme âgé de trente et un ans qui, à l'âge de trois ans, présente des brûlures étendues qui avaient laissé, à leur suite, des cicatrices sur le flanc droit, le bras et le poignet droits.

Le 15 octobre 1927, soit au bout de vingt-huit ans, apparaît au niveau de la cicatrice un petit bouton rouge, accompagné de prurit qui, peu à peu, s'agrandit et s'ulcère. Le 7 janvier 1927, l'épithélioma est constitué et présente les caractères que l'on voit sur la figure 4 : ulcération régulièrement arrondie, de la grandeur d'une pièce de deux francs, entourée de bords saillants et sinueux. Un fragment prélevé pour examen histologique montre qu'il s'agit d'un épithélioma spino-cellulaire à globes cornés.

Syphilis et cancers. — La doctrine classique veut qu'il y ait une relation de cause à effet entre la syphilis et le cancer, sinon d'une manière constante, du moins dans la très grande majorité des cas : « La syphilis, a-t-on dit, fait le lit du cancer. » Ces idées prévalent surtout, en ce qui concerne les cancers de la langue et de la muqueuse bucco-pharyngo-laryngée. Elles trouvent là une base solide, dans la transformation fréquente en cancer de la leucoplasie que la grande majorité des auteurs considèrent comme d'origine syphilitique; opinion peut-être un peu absolue.

Dans le but de reprendre cette question à la lumière de documents personnels, recueillis au *Centre anticancéreux de la Banlieue parisienne*, nous avons dépouillé toutes nos observations portant sur les cancers de la langue, de la muqueuse buccale (lèvres, joues, gencives), du pharynx et du larynx depuis octobre 1921.

Notre statistique totale porte sur 205 observations d'épithéliomas, dont la grande majorité ont été l'objet d'un examen histologique, soit par biopsie, soit après la mort. Parmi ceux chez lesquels l'examen microscopique a pu être pratiqué, nous n'avons retenu que les cas indiscutables, ceux dont l'évolution ultérieure est venue d'ailleurs confirmer le diagnostic.

Notre enquête sur les rapports de la syphilis et du cancer ne remontant qu'à deux ans et demi environ, nous avons dû éliminer toutes les observations où manquaient des renseignements précis, pour ne retenir que celles des malades chez lesquels la réaction de Bordet-Wassermann et la réaction de Hecht ont été pratiquées dans le sang, et chez qui l'enquête clinique a été faite complètement.

Celle-ci a consisté en : un interrogatoire minutieux du malade au point de vue de l'existence possible d'une syphilis antérieure, un examen clinique comprenant la recherche des réflexes, des cicatrices ou des séquelles possibles d'accidents anciens ou récents, et une enquête familiale portant sur l'ascendance ou la descendance. Nous avons dû borner cette enquête à celle qu'on peut faire au cours d'une consultation, en interrogeant aussi souvent que possible les parents (mari ou femme) des malades.

Sur 105 examens sérologiques pratiqués chez nos malades atteints d'épithéliomas siégeant au niveau des muqueuses bucco-pharyngo-laryngées, on trouve 59 réactions négatives, 9 dissociées et 38 réactions positives.

Quant à l'enquête clinique, elle nous donne comme résultats : 11 syphilis certaines, 5 probables et 89 négatives.

Quelles conclusions peut-on tirer de ces faits? Aucune, encore, en présence d'une statistique portant sur un nombre aussi faible.

Mais nous avons de plus en plus l'impression que l'on a exagéré la fréquence des rapports du cancer et de la syphilis et les documents que nous sommes en train de recueillir, dans le service et à la consultation d'un Centre anti-cancéreux, viennent confirmer cette impression.

Le rôle de la syphilis est constamment invoqué, par certains auteurs, comme créant une prédisposition à l'éclosion du cancer, surtout pour ceux des orifices naturels; et c'est là, du point de vue de la pathologie générale des cancers, une question du plus haut intérêt. La syphilis crée-t-elle un état humoral particulier de l'organisme qui facilite l'apparition du cancer, ou conduit-elle au cancer par l'intermédiaire des lésions locales qu'elle provoque, surtout au niveau des muqueuses?

C'est pour essayer de répondre à ces questions que nous avons publié cette première statistique.

Elle montre, à l'évidence, que si l'on recherche avec soin la syphilis chez tous les malades porteurs de lésions néoplasiques malignes des muqueuses bucco-pharyngo-laryngées, et si l'on pratique en même temps et systématiquement la réaction sérologique de Bordet-Wassermann dans le sang, *les résultats négatifs sont aussi nombreux que les résultats positifs.*

On nous objectera peut-être que l'enquête et les examens que nous avons pratiqués ne sont pas suffisants pour infirmer chez nos malades l'existence d'une syphilis antérieure. A cela, nous nous bornerons à répondre qu'il nous paraît tout aussi difficile d'affirmer l'existence de la syphilis chez des sujets chez lesquels on ne retrouve aucun signe clinique de lésions cutanéo-muqueuses, anciennes ou récentes, et aucune modification humorale.

BIOLOGIE ET CANCER EXPÉRIMENTAL

I. **Étude expérimentale du cancer.** *Presse médicale*, n° 20, 1924.

II. **Le problème biologique du cancer.** *Revue de Médecine*, 1924.

III. **La culture des tissus et ses applications à l'étude du cancer.** En collaboration avec R. Leroux et M. Wolf. *Annales de Médecine*, t. XXIV, n° 4, novembre 1928.

IV. **L'orientation actuelle des idées sur le cancer.** *Annales de Médecine*, t. XXIV, n° 4, novembre 1928.

L'origine du cancer reste encore obscure, et semble même appartenir, pour certains, au domaine du mystérieux.

Toutefois la question a fait, dans ces dix dernières années, de grands progrès, et si la cause première de la cancérisation cellulaire nous échappe encore, on connaît de mieux en mieux les conditions qui président à son développement, c'est-à-dire les causes secondes du processus cancéreux.

Au risque de paraître quelque peu paradoxal, l'on peut dire que le problème pathogénique du cancer ne comporte peut-être pas plus d'inconnues que celui de certaines maladies infectieuses. Si l'on sait, par exemple, que la tuberculose est due au bacille de Koch, n'ignore-t-on pas les raisons qui font que ce bacille provoque ici une poussée folliculaire à évolution rapide, là un tubercule, une infiltration caséeuse, une sclérose, ailleurs une réaction inflammatoire à type banal? N'en est-il pas de même du pneumocoque dont on connaît mal les conditions qui président tantôt à la formation de lésions massives, pneumoniques, tantôt à celle de foyers disséminés, broncho-pneumoniques?

Dans le domaine de cette science nouvelle que l'on dénomme « cancérologie », comme ailleurs, les méthodes et les doctrines qui prévalent aujourd'hui tendent à une liaison de plus en plus intime entre les sciences biologiques et les sciences physico-chimiques.

Les acquisitions récentes de la biochimie et de la biophysique et le bouleversement apporté à ces sciences par la découverte des corps radioactifs et par celle des

colloïdes ont eu leurs répercussions sur l'étude des tumeurs en les orientant sur des voies nouvelles. C'est ainsi que les recherches modernes sur le cancer puisent simultanément leur source dans le domaine de la médecine expérimentale, de la chimie ou de la chimie-physique, de la cytobiologie ou de la culture des tissus.

Quelques exemples, choisis parmi bien d'autres, préciseront les idées actuelles sur la nature du cancer. Je les rappellerai ici, brièvement, car ils sont nécessaires à la compréhension de la thèse que je soutiens.

De l'étude du cancer expérimental greffé ou artificiellement provoqué découlent des données intéressantes, touchant à l'étiologie, la pathogénie et la biologie du cancer en général. Cette première étape dans l'histoire moderne du cancer a été parfaitement mise au point par le regretté Johannès Fibiger, au Congrès de Strasbourg, en 1923.

En établissant que l'on peut provoquer le cancer par des moyens très différents, les recherches expérimentales ont bien mis en valeur la *multiplicité de ses causes*. Cette notion, mise en parallèle avec la diversité des formes anatomo-cliniques, tend à faire considérer le cancer, non pas comme une seule, mais bien comme plusieurs maladies plus ou moins étroitement apparentées. A des causes multiples, répond un processus unique, celui de la cancérisation de la cellule.

La question du *rôle des parasites dans les tumeurs malignes* était soutenue, on le sait, depuis de nombreuses années, à la suite des travaux de Borrel. Le cancer spiroptérien est venu apporter, il est vrai, une nouvelle démonstration expérimentale des rapports qui unissent les parasites au cancer. Mais il faut remarquer que Fibiger, qui fut le promoteur de la méthode, s'est prudemment gardé de tirer de ses expériences autre chose que ce qu'elles pouvaient démontrer : à savoir « la coïncidence possible des parasites et des tumeurs, sans oublier les nombreux faits dans lesquels des tumeurs existent en dehors de la présence des parasites ».

Avec cet auteur, nous pensons que le parasite ne joue dans les tumeurs qu'un rôle d' « agent provocateur », au même titre que le goudron, la paraffine ou tout autre facteur physique ou chimique.

L'étude du cancer expérimental a montré aussi qu'il existait une *prédisposition individuelle*, prédisposition d'espèce et de race des animaux à l'égard du cancer. On a ainsi observé de grandes variations d'une espèce animale à l'autre dans la prédisposition au cancer provoqué. Fibiger a montré que des lésions produites par le spiroptère chez des animaux de même âge, de même élevage, placés dans les mêmes conditions et infectés à la même époque, ne sont pas toujours semblables à elles-mêmes. Suivant les individus, le même agent détermine soit des papillomes ou des hyperplasies épithéliales à évolution bénigne, soit des épithéliomas infiltrants.

Avec Leroux et Peyre j'ai observé, dans le cancer du goudron, des faits analogues à ceux signalés par Fibiger dans le cancer spiroptérien : le goudron ne provoque pas, chez les animaux de même espèce, des effets identiques dans le même laps de temps. Au deux cent quarantième jour après le badigeonnage, par exemple, certaines souris présentent des tumeurs malignes; d'autres, des tumeurs bénignes; d'autres, des tumeurs qui ont régressé et disparu; d'autres enfin sont demeurées réfractaires à tout processus néoplasique, en présence de conditions expérimentales rigoureusement identiques.

De tels résultats mettent donc en valeur des différences de réceptivité parmi les animaux d'une même espèce et, par cela même, l'importance du *facteur terrain*. Ils prouvent que, dans la production expérimentale du cancer, comme dans la greffe cancéreuse, il existe une immunité naturelle propre à certains individus; ils prouvent aussi que certains animaux sont prédisposés aux tumeurs bénignes, et d'autres au cancer.

En ce qui concerne le rôle joué par les *facteurs d'ordre local*, dans l'apparition du cancer, on sait toute l'importance attribuée, à l'heure actuelle, aux lésions inflammatoires chroniques, aux hétérotopies ou aux tumeurs bénignes préexistantes dites *états précancéreux*. Or, l'étude expérimentale est venue montrer que cette précession était loin d'être constante.

Dans le cancer spiroptérien, Fibiger a vu que les phénomènes inflammatoires peuvent être très prononcés, au niveau de l'estomac ou de la langue, sans déclancher le cancer, et que ce dernier est susceptible de se développer dans des estomacs plus ou moins indemnes de lésions inflammatoires. Il en est de même des hétérotopies ou des néoformations papillomateuses bénignes, dont une notable proportion demeure indéfiniment limitée et circonscrite, tandis que le cancer apparaît souvent en tissu sain.

L'étude du cancer du goudron a révélé des faits de même ordre. J'ai observé, ainsi que Fibiger et bien d'autres, l'apparition du cancer du goudron chez la souris, en dehors de toute formation papillomateuse, de même que la présence de papillomes qui demeuraient indéfiniment bénins. Ces faits ne sauraient être mis en lumière, car ils viennent à l'encontre de l'exclusivité de la théorie irritative appliquée au cancer. Ils montrent, de façon péremptoire, que le cancer ne peut pas être considéré comme l'aboutissant fatal de toute lésion irritative, hétérotopique ou néoplasique bénigne, *mais bien comme un processus autonome, susceptible de succéder ou non, aux états précancéreux.*

Le cancer expérimental du goudron, en permettant de suivre pas à pas les phénomènes du début de la cancérisation cellulaire, a encore démontré l'existence d'une longue *période de latence* qui sépare le début des applications de goudron de l'apparition des premières altérations des tissus, ainsi qu'il ressort des observations

faites simultanément par Bang en Danemark, et par Leitcb en Angleterre. Cette période de latence reste complètement silencieuse et rien ne permet de prédire au microscope quelles seront les cellules qui vont proliférer. Il s'agit d'une *période de malignité biologique* qui s'écoule depuis le moment où le badigeonnage a rendu les cellules biologiquement malignes jusqu'à celui où apparaissent les signes morphologiques qui caractérisent la cellule cancéreuse.

La notion de cette « phase de latence » comporte un corollaire pratique important : la cause du cancer peut avoir disparu depuis longtemps au moment où apparaissent les premières altérations appréciables des tissus; c'est là ce qui explique vraisemblablement pourquoi. en clinique, on recherche souvent en vain les causes qui ont pu déterminer l'apparition d'une tumeur maligne.

Les documents fournis par le cancer artificiellement provoqué ont permis de serrer de plus en plus près encore la question de *l'origine uni ou multicentrique du cancer*. Pour Fibiger, la transformation morphologique carcinomateuse de l'épithélium et son évolution envahissante, débute souvent en de multiples points séparés, au niveau desquels, l'origine des petits foyers carcinomateux, doit être localisée à des groupes cellulaires minimes, et peut-être même, dans quelques cas, à une seule cellule unique.

Au contraire, pour Deelman, qui a étudié les débuts du cancer du goudron, le point de départ est ordinairement multicellulaire et multicentrique..

Cette discordance pourrait s'expliquer, d'après Fibiger, de différentes manières. Ou bien l'origine multicellulaire du cancer du goudron serait due au fait que l'on doit, pour le provoquer, utiliser une grande quantité de goudron, laquelle amène une réaction plus intense et plus étendue des tissus que ne le fait l'action du spiroptère. Ou bien, les cellnles épidermiques de la souris seraient plus réceptives vis-à-vis du goudron que ne l'est l'épithélium de l'estomac du rat vis-à-vis du nématode.

En ce qui concerne la *croissance et l'extension du nodule tumoral* dans le cancer du goudron, J. Murray admet que les tumeurs malignes élaborent, d'une manière continue et spontanée, des substances stimulantes tandis que les éléments normaux ne les forment qu'à l'instigation d'altérations tissulaires. Il existe en effet un rapport direct entre le pouvoir de stimulation d'un extrait tumoral et le poids de tumeur utilisée à sa préparation, et, avec Murray, on peut supposer qu'un certain stock de ces snbstances activantes peut être produit par n'importe quelle altération cellulaire; lorsque cette production est devenue automatique, la prolifération continue, même après suppression de l'agent causal.

Le cancer expérimental a apporté également une contribution fort intéressante à l'étude des *réactions locales de l'organisme* à l'égard du cancer.

J'ai noté, aveo Leroux, que, chez la souris blanche porteuse de tumeurs du

goudron, les réactions de défense locale sont comparables à celles de l'homme. La réaction du tissu conjonctif de voisinage est tantôt métaplasique, c'est-à-dire caractérisée par l'édification d'une barrière épaisse et serrée de fibroblastes due à la transformation du tissu adipeux sous-jacent, tantôt la réaction est du type polynucléaire, ces éléments formant une zone sous-jacente à la tumeur. Ces nappes purulentes ne doivent pas être considérées comme une simple réaction inflammatoire secondaire à une ulcération, car de larges fissures épithéliales peuvent demeurer indemnes de toute réaction suppurative.

La méthode des cultures de tissus « in vitro » ou d'explantation imaginée par Harrisson et Burrow et par Alexis Carrel et Ebeling a fourni entre les mains de ce dernier, comme entre celles d'Albert Fischer, des résultats intéressants pour l'étude du problème du cancer.

Alexis Carrel, dans ses plus récents travaux, a cherché à voir de quelle façon la cellule maligne se distinguait de la cellule normale du même type et en quoi consistait le facteur, qui donne à cette cellule ses propriétés spéciales. Il a utilisé, à cet effet, la tumeur de Rous ou sarcome spontané de la poule, ou encore un sarcome d'origine chimique provoqué chez l'animal par l'injection de goudron.

Il a montré que les monocytes du sang, lesquels sont analogues aux macrophages des tissus, peuvent se transformer en monocytes malins si on les met en contact *in vitro* avec le virus du sarcome. Il est amené ainsi à conclure que, loin de posséder toujours le rôle de défenseur de l'organisme, le macrophage du sang est sensible au virus du sarcome fuso-cellulaire, puisque à son contact il acquiert un pouvoir pathogène très grand.

Mais ces cellules douées d'un pouvoir malin ne témoignent pas, comme on pourrait le croire, d'une vitalité appréciable. Au contraire, elles sont des plus fragiles, peu résistantes et meurent rapidement; ce sont des *cellules malades*.

La cellule cancéreuse, peu vivace, qui d'ailleurs se multiplie moins activement que la cellule normale, libère, quand elle meurt, des « tréphones » qui favorisent la multiplication des cellules voisines; la mort de quelques éléments excite donc la vitalité d'autres. De cette façon se propage indéfiniment ce curieux élément de la malignité, le virus de Rous qui n'est pas fatalement, pour Carrel, un agent figuré.

A l'appui de cette thèse, Carrel invoque le fait que l'indol, l'arsenic et le goudron produisent, dans certaines conditions, des sarcomes fuso-cellulaires qui contiennent un virus filtrant analogue à celui de Rous, mais la seule présence du virus dans le tissu ne détermine pas la formation de la tumeur.

Aux conclusions de Carrel, relatives à la nature du cancer, on doit faire, à mon avis, plusieurs objections.

Il n'est pas certain que l'on soit en droit de superposer les résultats fournis par la culture des tissus *in vitro* à ce qui se passe dans l'organisme où les divers tissus vivent en symbiose la plus intime. Il est non moins démontré que les recherches, qui ont pour point de départ le sarcome de Rous, tumeur de l'oiseau vraiment très spéciale et qui ne ressemble en rien au cancer humain, puissent servir à l'étude générale des tumeurs.

Les mêmes critiques, d'ailleurs, s'adressent aux récents travaux de J.-B. Murphy présentés à la *Conférence Internationale* de Londres, en juillet 1928.

On sait que cet auteur aurait réussi à isoler, de testicules normaux de gallinacés non porteurs de tumeurs et non en contact avec des animaux porteurs de tumeurs, un agent chimique susceptible de produire, chez la poule, une tumeur analogue à celle de Rous et transmissible par greffe dans 90 p. 100 des cas.

Des recherches poursuivies à Londres, par Archibald Leitch, au laboratoire du Cancer Hospital, viendraient à l'appui de celles de Murphy.

Les recherches de biochimie nous ont fourni, elles aussi, des données susceptibles d'éclairer certains points du mécanisme de la cancérisation. Elles sont dues, en grande partie, aux travaux de Warburg qui a montré que la caractéristique du tissu cancéreux réside dans une perturbation profonde des réactions métaboliques des substances hydro-carbonées.

Tous les tissus en voie de croissance active, tant cancer qu'embryon normal, possèdent une forte activité glycolytique; il s'agit donc d'un phénomène simple, qui dépend de l'activité prolifératrice et qui n'est pas le phénomène spécifique.

Mais le tissu embryonnaire se différencie du tissu tumoral en ce que l'intensité de sa respiration arrive à être compensatrice; il y a donc entre les deux une différence de types de métabolisme dominant.

Dans les tumeurs, celui qui domine est le métabolisme de clivage, même dans les tumeurs bénignes, pour peu marqué qu'il soit; il n'y a donc entre les tumeurs bénignes et malignes qu'une différence non pas qualitative, mais quantitative.

En définitive, le métabolisme tumoral est caractérisé par la perte du rythme normal entre la respiration et la glycolyse; et comme la glycolyse est déjà élevée, on peut en conclure que l'élément perturbé est la respiration.

Warburg a basé sur ces faits une nouvelle théorie du cancer, mais ces recherches ne font qu'apporter un élément de plus à l'analyse biochimique de la cellule cancéreuse; elles n'expliquent pas le pourquoi du bouleversement cellulaire et tissulaire.

Il faudrait savoir, comment se comportent les tissus non cancéreux, chroniquement enflammés, avant d'affirmer que telle perturbation du métabolisme soit caractéristique des processus tumoraux.

Par ailleurs, ces investigations ne font que substituer à la notion d'irritation

chronique, celle du déficit en oxygène. Elles ne résolvent pas le problème et la cause qui détermine ce manque d'oxygène nous échappe totalement.

J'ai demandé à Blanchetière de reprendre cette question à l'Institut du Cancer de Paris. Ses recherches l'on conduit à admettre que les phénomènes de glycolyse signalés par Warburg sont parfaitement exacts, mais que les chiffres extrêmes qu'il a donnés paraissent dus à un défaut d'asepsie. Pour Blanchetière, la glycolyse ne représente qu'une partie du métabolisme hydro-carboné du tissu cancéreux; une fraction importante, souvent même la plus importante, des hydrates de carbone subit d'autres transformations qui restent à préciser. Il ne paraît donc pas vraisemblable que le pouvoir glycolytique soit l'apanage exclusif d'un petit nombre d'éléments, mais bien que l'augmentation du pouvoir glycolytique soit le résultat et non la cause du fonctionnement actif des tissus et de leurs besoins énergétiques.

Conclusions. — Les recherches dont je viens de faire l'analyse et la critique illustrent bien l'orientation actuelle des idées relatives à l'origine du cancer. Elles montrent la tendance à admettre, à sa base, une perturbation intrinsèque de la vie cellulaire.

Le cancer nous apparaît donc comme l'expression d'un bouleversement peut-être physico-chimique de la cellule, frappant à la fois les complexes colloïdaux nucléaires et protoplasmiques, et provoquant dans la cellule des troubles du rythme de la croissance et du métabolisme fonctionnel qui, une fois établis, paraissent définitifs et irréversibles.

Cette fertilité, qui se transmet aux cellules-filles de façon quasi indéfinie, constitue la caractéristique de la cellule cancéreuse; elle lui appartient en propre et ne se retrouve dans aucun autre processus morbide. Et l'on arrive ainsi à la conception du cancer « maladie cellulaire », dont le *primum movens* nous échappe encore, mais dont les caractères biologiques et morphologiques s'opposent nettement à ceux des phénomènes inflammatoires.

Telles sont les conclusions du rapport que j'ai présenté au Congrès international de Lake-Mohonk (Etats-Unis) en 1926, et qui résume les idées que je soutiens depuis quelques années. Et ces idées ne sont pas une simple vue de l'esprit. Elles sont corroborées par certains faits tirés de la biologie générale.

Depuis longtemps l'analogie entre les phénomènes qui président au développement de l'œuf et à celui de la cellule cancéreuse avait frappé les morphologistes,

Or, Jacques Loeb a émis le premier l'idée que les recherches sur l'activation de l'œuf pourraient fournir des suggestions intéressantes pour l'étude de la cancérisation cellulaire. En modifiant la concentration du milieu (eau de mer), en le rendant d'abord alcalin, puis hypertonique, cet auteur est arrivé à déclencher expérimentalement le phénomène de la parthénogenèse. Pour Loeb, la fécondation comprend

donc deux phases qui sont : 1º la formation de la membrane par cytolyse de la couche superficielle de l'œuf, consistant en gonflement et liquéfaction des substances albuminoïdes; et 2º les phénomènes d'excitation qui règlent le développement de l'œuf et qui sont le résultat de la diffusion dans celui-ci de l'O et des ions OH. Par analogie avec ces faits tirés de la fécondation artificielle, Loeb admet que, dans la fécondation normale, le spermatozoïde renferme deux substances : une lysine amenant la formation de la membrane et agissant d'une façon analogue aux acides gras; un agent inconnu, agissant comme la solution hypertonique pour orienter le développement de l'œuf dans la bonne voie. Le spermatozoïde agirait ainsi en accélérant les oxydations dans l'œuf, soit en apportant avec lui un catalyseur d'oxydations, soit en supprimant un obstacle à ces oxydations, peut-être des anti-ferments.

Pour Yves Delage, la fécondation est un phénomène essentiellement physique qui peut être ramené à des coagulations et liquéfactions des colloïdes du protoplasma.

Si, conformément à cette conception, on envisage le développement de l'œuf comme une succession de coagulations et de liquéfactions, on arrive à l'idée que des facteurs externes qui produiraient ces coagulations et ces liquéfactions dans l'ordre voulu, pourraient amener l'œuf-vierge à se segmenter. C'est à quoi est parvenu Delage en faisant agir sur l'œuf-vierge, d'abord des acides qui sont des coagulants du protoplasma et provoquent la formation de la membrane vitelline, puis des alcalis qui sont des liquéfiants et qui font disparaître la membrane nucléaire.

En fin de compte, les conceptions modernes ramènent la fécondation à des phénomènes d'ordre physico-chimique.

Pour en revenir au cancer, il semble — ainsi que je l'ai fait remarquer en 1922 — que l'on soit en droit de rapprocher le phénomène de la cancérisation de celui de la fécondation. Le point de vue nouveau établi par J. Loeb et Y. Delage permet de supposer qu'en pathologie tumorale, le stimulant formatif, cherché en vain par les morphologistes dans un agent figuré est peut-être de nature physico-chimique. Les effets des agents physiques, comme les rayons X ou les rayonnements des substances radio-actives, qui ont la curieuse propriété de *produire* (action stimulante) ou de *détruire* (action nécrosante) le cancer, nous apportent de sérieux arguments en faveur de cette hypothèse.

L'on est ainsi bien loin de la théorie un peu simpliste qui consistait à ramener tous les grands processus généraux, qu'ils soient inflammatoires ou tumoraux, à l'infection par agents animés ou virus filtrants.

Il apparaît, au contraire, que des différences fondamentales existent entre les phénomènes inflammatoires et les processus cancéreux, du point de vue de la pathologie générale. Et c'est peut-être parce qu'on a voulu trop longtemps rapprocher ces deux processus, que les recherches relatives à l'origine du cancer n'ont abouti jusqu'ici qu'à des échecs.

LES THÉORIES SUR L'ORIGINE DU CANCER

I. La nature du cancer : hypothèses sur son origine. *Bulletin Médical*, nº 40, septembre 1924.

II. Une théorie nouvelle sur l'origine du cancer. *Presse Médicale*, nº 62, 5 août 1925.

III. Las teorias recientes acerca del origen del cancer. En collaboration avec René Huguenin. — *Revista Medica de Barcelona*, t. VI, nº 32, agosto 1926.

IV. How we should regard the new theories of the origin of cancer. *Conférence internationale du cancer. Lake Mohonk* (États-Unis), 20-24 septembre 1926.

V. Les théories récentes sur l'origine du cancer. *La Vie Médicale*, nº 21, 30 juillet 1927.

VI. The nature of Cancer. *Report of the International Conference on Cancer.* Londres, 17-20 juillet 1928.

Dans différents articles, ainsi que dans un rapport présenté à la Conférence internationale du Cancer de Lake Mohonk (Etats-Unis), en 1926, j'ai fait la critique des théories récemment proposées pour expliquer la genèse du cancer, et j'ai indiqué la voie dans laquelle devraient s'orienter les recherches à l'avenir.

A PROPOS DE LA THÉORIE DE GYE ET BARNARD, j'ai signalé, l'un des premiers, les causes d'erreur que devaient comporter les expériences de ces auteurs. Voici quelles étaient les conclusions de mon étude critique.

1º Il est possible que l'agent du sarcome de Peyton Rous soit un virus visible, susceptible d'être cultivé, coloré et photographié. Devant cette notion il n'y aura qu'à s'incliner lorsque les faits qui viennent d'être apportés par Gye et Barnard auront passé par le crible des expériences de contrôle.

2º Il est possible aussi que le sarcome de la souris soit susceptible d'être transmis à la souris au moyen d'un filtrat et d'un extrait exempt de cellules tumorales. Les expériences publiées jusqu'ici par Gye et Barnard ne semblent pas suffisamment exemptes de causes d'erreur pour entraîner la conviction.

3º Il en est de même de l'existence, dans le filtrat broyé du sarcome de Peyton Rous et dans le liquide de la culture primaire, de deux facteurs d'essence et de nature différentes. On est en droit, en effet, de se demander si le virus utilisé a toujours été détruit par le chloroforme, et si les liquides dits « infectants » ont été parfaitement indemnes de toute cellule néoplasique.

Il me reste, en terminant, à faire une réserve importante, au nom de la biologie générale du cancer.

Les résultats obtenus par Gye et Barnard, — même en faisant abstraction des objections que l'on peut faire à leurs travaux et à leurs conclusions, — n'ont trait jusqu'ici qu'aux sarcomes. En partant d'un sarcome, ou même d'un épithélioma de différente espèce animale, les auteurs ne sont parvenus à reproduire que du sarcome.

Or, l'on tend à admettre de plus en plus que les sarcomes forment un groupe nosographique extrêmement disparate, qui souvent se différencie mal des processus inflammatoires auxquels ils s'apparentent de plus ou moins près. Du point de vue morphologique et biologique, les sarcomes ne peuvent être identifiés aux tumeurs épithéliales.

Le sarcome est donc un objet d'études sujet à caution dans les recherches qui s'attaquent au problème pathogénique du cancer. Toutes les tentatives faites jusqu'ici dans ce sens n'ont abouti qu'à des échecs.

J'irai même plus loin, et je dirai que si l'*inoculabilité* du sarcome devait être un jour démontrée, cela ne suffirait pas à prouver que le cancer est une *maladie inoculable* pouvant être comparée aux maladies infectieuses.

Et cette preuve de l'inoculabilité du cancer ne sera faite, à mon sens, que lorsque, en partant d'une tumeur épithéliale, on aura reproduit en série, chez des animaux de même espèce ou d'espèce différente, une tumeur épithéliale; et ceci en l'absence de tout élément cellulaire dans le liquide ou le milieu injecté.

On voit que les déductions que Gye et Barnard ont cru pouvoir tirer de leurs recherches ne sont pas sans susciter de sérieuses critiques. Il est à craindre que les auteurs se soient laissé entraîner à des conclusions trop générales, qui dépassent les faits qu'ils ont observés jusqu'ici.

Ces prévisions se sont entièrement réalisées. Les recherches de Gye et Barnard n'ont pas été confirmées, et leur théorie est complètement tombée dans l'oubli.

A PROPOS DE LA COMMUNICATION DE MURPHY (de New-York), à la *Conférence internationale* de Londres, en 1928, je suis revenu sur la question du sarcome de Rous et sur la valeur des déductions tirées de l'étude de cette tumeur, quant à la pathogénie du cancer en général. Voici les conclusions de cet article :

Si les résultats obtenus par Murphy se vérifient, ils auront, sans nul doute

un grand intérêt, puisqu'ils apporteront la preuve expérimentale de la ***nature chimique*** de l'agent de la tumeur de Rous. Mais il faut attendre, avant toute appréciation, que l'auteur ait publié les détails de sa technique et que l'on soit en mesure de répéter ses expériences. Il faut donc se garder de tirer hâtivement de telles recherches des déductions générales sur le problème du cancer.

D'ores et déjà cependant, il y a une grave objection de principe à faire à la thèse de Murphy : les tumeurs de la poule qui ont servi de point de départ à ses recherches sont quelque chose de très différent du cancer des mammifères, surtout de celui l'homme, et tous ceux qui connaissent le cancer humain seront de cet avis. Il est donc difficile de rapporter au cancer en général des déductions tirées de l'étude d'un type spécial de tumeur qui ne se voit que chez certains oiseaux. A plusieurs reprises déjà, j'ai soutenu cette opinion, qui était aussi celle de mon regretté collègue Fibiger : la tumeur de Rous est quelque chose de très particulier que l'on doit placer, à l'heure actuelle, dans un cadre d'attente.

Je crains donc que les auteurs qui édifient des théories nouvelles sur le cancer en prenant comme point de départ de leurs recherches le sarcome des poules, aient quelque peu oublié cette notion fondamentale.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU CANCER ET DES TUMEURS

I. **Dysembryome malin du testicule avec aspect d'épithélioma séminifère.** En collaboration avec R. Huguenin. *Annales d'Anatomie pathologique*, t. I, nº 5, septembre 1924.

II. **Volumineuse tumeur rétro-péritonéale de nature histologique difficile à préciser.** En collaboration avec Desmaret, Leroux et Bertillon. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer*, t. XIV, nº 5, mai 1926.

III. **Essai de classification anatomo-clinique des cancers primitifs du poumon.** En collaboration avec R. Huguenin. *Annales d'Anatomie pathologique*, t. V, nº 7, juillet 1928.

Essai de classification anatomo-clinique des cancers primitifs du poumon. — Au cours de ces dernières années, anatomo-pathologistes et cliniciens ont prêté attention aux cancers primitifs du poumon. De nombreuses publications médicales, d'importants comptes rendus de sociétés savantes, à l'étranger plus qu'en France d'ailleurs, ont abordé ce sujet, mais en se limitant souvent à un point particulier. Les études d'ensemble sont plus rares. Cela tient à ce que chacun traite la question sous le jour qui lui est le plus familier, et cette tendance a enlevé peut-être un peu de clarté ou de précision à ce chapitre de la pathologie pulmonaire.

Depuis deux ans, nous avons abordé, à notre tour, l'étude des tumeurs pulmonaires en évitant, autant que possible, de les regarder à un seul point de vue, étiologique, anatomique ou clinique, mais au contraire en essayant d'en dégager, dans un aperçu d'ensemble, les traits principaux.

En présence du polymorphisme sous lequel se manifeste le cancer du poumon, il importe tout d'abord d'établir une classification qui soit satisfaisante, en apparence du moins. A l'appui d'une cinquantaine d'observations personnelles, nous avons tenté de faire un groupement étayé sur une base anatomo-clinique, qui puisse servir à la fois l'anatomiste, le clinicien et le radiologiste.

Nous aurions voulu que cette classification se rapprochât autant que possible, de l'orientation actuelle, qui tend à grouper les tumeurs suivant leurs caractères



Fig. 5. — Épithélioma du sommet du poumon (forme en foyer circonscrit); métastases ganglionnaires du hile.

évolutifs et non plus, comme on le faisait jusqu'ici, uniquement selon des aspects morphologiques ou des données embryologiques.

Mais la chose n'est point aisée lorsqu'on étudie les pièces d'autopsie de cancer primitif du poumon : l'altération des tissus est souvent assez importante pour que l'image microscopique soit peu claire. Ces conditions défavorables, pourtant, ne doivent pas être incriminées seules, car des fragments prélevés au cours d'interven-

tions chirurgicales se montrent parfois d'une interprétation histologique aussi délicate. C'est sans doute que le volume de la tumeur, les troubles de la vascularisation, l'intensité proliférative des cellules, expliquent que celles-ci se présentent fréquemment sous de tels aspects, qu'il est difficile de préciser d'où elles peuvent dériver et quel type elles peuvent représenter.

Force nous fut donc de prendre une autre base pour notre classification. Celle-ci s'appuie, avant tout, sur les caractères anatomiques de la tumeur, qui se superposent d'ailleurs aux aspects radiologiques observés du vivant du malade. Elle s'appuie aussi sur des images histologiques, qui offrent, en général, un parallélisme au moins relatif avec l'aspect macroscopique des tumeurs, mais qu'il nous a semblé souvent difficile de superposer à l'architecture histologique normale ou pathologique du tissu pulmonaire ou à des éléments embryonnaires. Le polymorphisme fréquemment rencontré dans une même tumeur rend en effet bien illusoire, il nous semble, toute tentative de rapprochement étroit entre le tissu cancéreux et le tissu normal, qui a pu être à l'origine de la prolifération néoplasique.



Fig. 6. — Épithélioma du poumon (forme médiastino-pulmonaire).

Les principaux aspects anatomiques des cancers du poumon. — Au point de vue anatomo-clinique, le cancer du poumon apparaît sous trois grands types différents :

Il est circonscrit et limité à un des lobes; il s'étale en nappes diffuses qui atteignent à des degrés divers le poumon, ou bien vont envahir le médiastin, ou encore plus particulièrement la plèvre; il se présente plus rarement enfin sous un aspect nodulaire. Mais, au sein de ces grands types, on peut créer des divisions qui ont leur importance pour s'approcher davantage des syndromes

cliniques et radiologiques et dont chacune nous semble avoir sa physionomie spéciale.

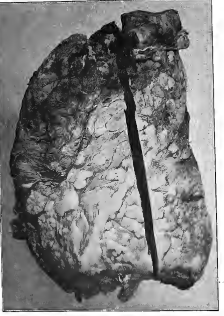


Fig. 7. — Épithélioma du poumon (forme pleuro-pulmonaire).

Le cancer du poumon peut ainsi se présenter sous l'un ou l'autre des aspects suivants :

1. — *Forme en foyer circonscrit*, où la tumeur est arrondie ou ovalaire, isolée parfois comme par une véritable coque, localisée en plein lobe ou bien auprès du hile, pleine ou souvent excavée.

2. — *Forme massive diffuse*, faite tantôt d'un bloc énorme, parfois en partie cavitaire, tantôt de noyaux épars irréguliers, réunis les uns aux autres par des tractus qui s'infiltrent dans tout le parenchyme pulmonaire, par des arborescences diffuses.

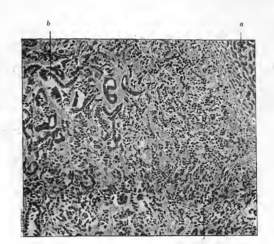


Fig 8. — Métastase hépatique d'un épithélioma du poumon à type cylindro-cubique (glandulaire).
a) Travées hépatiques formées de cellules atrophiques; *b*) Disposition glandulaire avec cellules cylindro-cubiques; *c*) Cellules épithéliomateuses atypiques. (Gross. : 100/1).

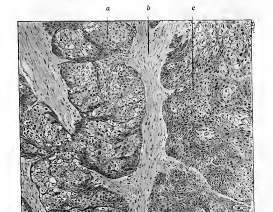


Fig. 9. — Épithélioma malpighien du poumon à type intermédiaire. (Gross. : 120/1.)
a) Travées épithéliomateuses formées de cellules vacuolaires avec noyaux souvent monstrueux; *b*) Travées scléreuses collagènes; *c*) Travées épithéliomateuses à type intermédiaire.

Mais surtout, fait primordial, la tumeur massive est très mal limitée, étalée sur plusieurs lobes, parfois à tout le poumon; elle respecte pourtant, d'ordinaire, une écorce de parenchyme sain.

3. — *Forme lobaire*, strictement cantonnée à tout ou partie d'un lobe; habituellement massive et assez comparable à un bloc pneumonique, franchement limitée par la scissure.

4. — *Forme pleurale*, où les lésions ont envahi toute la plèvre, qui est transformée

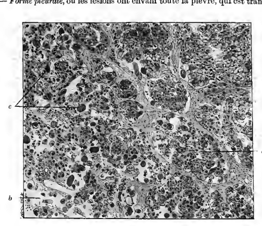


Fig. 10. — Épithélioma du poumon à type para-malpighien. (Gross. : 120/1.)

A noter la presence de cellules épithéliales en « ballon » et l'aspect parakératosique de certaines travées épithéliomateuses; d'autres éléments cellulaires ont un aspect arrondi qui rappelle celui qu'on observe dans les processus inflammatoires. — *a*) Amas de cellules en « ballon »; *b*) Deux cellules à noyaux monstrueux; *c*) Vestiges d'un alvéole pulmonaire.

en une coque épaisse. Souvent même la séreuse paraît seule atteinte; la tumeur s'étale « en surface ».

5. — *Forme médiastino-pulmonaire*, où le cancer, quelle que soit son origine, occupe une large partie du poumon et du médiastin.

6. — *Forme nodulaire*, rare, faite de noyaux multiples, souvent disséminés dans l'un et l'autre poumon.

Il existe sans doute de nombreuses formes de transition, qui viennent occuper une place intermédiaire entre les précédentes. C'est ainsi qu'au cours de l'évolution une

forme, en s'étalant, en vient à faire figure d'une autre. Mais il n'en reste pas moins qu'il paraît exister des cancers doués d'un type évolutif particulier qui, en fort peu de temps, au moins pour le clinicien, ont affecté leur aspect définitif. La mort surviendra souvent, alors que la tumeur est demeurée dans cette forme, qu'elle présenta pendant la plus grande partie de son évolution.

Les types histologiques. — Après l'étude microscopique d'un certain nombre de cas personnels, nous sommes arrivés à adopter, avec Huguenin, la classification suivante :

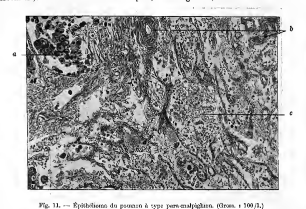


Fig. 11. — Épithélioma du poumon à type para-malpighien. (Gross. : 100/1.)

A noter la conservation de la structure alvéolaire du parenchyme pulmonaire et le fait que les cellules épithéliomateuses paraissent naître du revêtement alvéolaire. — *a*) Alvéole pulmonaire rempli de cellules épithéliomateuses qui paraissent naître aux dépens des cellules de la paroi ; *b*) Vaisseaux et bandes scléreuses ; *c*) Alvéole bourré de cellules épithéliales et dont certaines rappellent l'aspect malpighien. Au-dessous et à droite, on voit quelques alvéoles dont les parois commencent à proliférer.

1. — *L'épithélioma cubo-cylindrique* est la forme la moins fréquemment observée. Son origine bronchique est vraisemblable. Les travées épithéliomateuses revêtent une architecture glandulaire avec cellules cubiques indifférenciées, mais parfois encore cylindriques avec même présence de cils vibratoires. Suivant les zones examinées, on rencontre l'architecture glandulaire nettement reconnaissable avec des placards de cellules atypiques sans disposition architecturale précise. Le stroma glandulaire se retrouve d'une façon plus nette dans les métastases.

2. — *L'épithélioma malpighien* résulte de la prolifération maligne d'un revêtement épithélial ayant subi, au préalable, une métaplasie malpighienne inflammatoire ana-

logue à celle que l'on observe au niveau de la vésicule biliaire ou du canal cervical utérin, par exemple. L'épithélioma revêt alors un type spino-cellulaire ou intermédiaire; on y rencontre fréquemment des enroulements à type de globes épidermiques, des ponts protoplasmiques d'union et de la parakératose centrale. A côté de la métaplasie malpighienne précancéreuse, il y a lieu d'envisager la possibilité d'une métaplasie analogue atteignant les cellules cubo-cylindriques déjà cancérisées

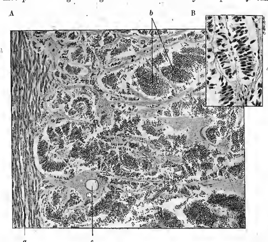


Fig. 12. — Métastase hépatique d'un épithélioma du poumon à type cylindrique. (Gross. : 65/1.)

En certains points les cellules petites, allongées, fusiformes, prennent l'aspect de « grains d'avoine ». — *a*) Travées hépatiques tassées et atrophiées; *b*) Cellules épithéliales, fusiformes en « grain d'avoine »; *c*) Vaisseaux entourés d'un anneau scléreux. — B. Aspect à un fort grossissement (300/1) des cellules épithéliales allongées, souvent fusiformes, à disposition palissadique.

et réalisant alors des foyers à type malpighien au sein d'un épithélioma qui peut être, par ailleurs, cubique ou atypique.

3. — *L'épithélioma à petites cellules* (*forme atypique*) est une tumeur dont l'origine et la nature sont difficiles à préciser. Certains auteurs les considèrent comme des sarcomes, d'autres, avec nous, comme des épithéliomas.

Dans un premier type, les cellules sont petites, fusiformes, à extrémités arrondies ou étirées; les éléments se disposent, par endroits, en palissade irrégulière de cellules juxtaposées. Cette variété correspond à celle qu'a décrite Menetrier sous le nom de

sarcome à petites cellules fusiformes, et par certains auteurs anglais sous le nom de *Oat celled sarcoma*. Nous pensons avec Huguenin qu'il s'agit d'épithélioma.

Dans un deuxième type, les cellules sont de forme arrondie ou irrégulière, échappant à toute description d'ensemble, sans rapports architecturaux précis; la place de cette variété de tumeur dans le cadre des épithéliomas ou des sarcomes est souvent impossible à préciser, d'autant plus que l'on a affaire, ordinairement, à des pièces d'autopsie. S'agit-il de tumeurs conjonctives provenant des éléments lymphoïdes intra-pulmonaires ou bien de tumeurs épithéliales atypiques nées des cellules du revêtement alvéolaire? — La question demeure dans son entier.

Telle est la classification dans laquelle nous avons tenté d'établir une certaine corrélation entre les données anatomiques et histologiques et les syndromes cliniques ou radiologiques.

ÉTUDE STATISTIQUE DU CANCER

I. **Nouveaux documents statistiques de cancers chez le vieillard.** En collaboration avec R. Leroux et E. Vermès. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, t. XVI, nº 1, janvier 1927.

II. **Les causes de la mort chez les cancéreux.** A propos de 150 autopsies faites au Centre anticancéreux de la banlieue parisienne (1922-1926). En collaboration avec R. Leroux et E. Vermès. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, t. XVI, nº 3, mars 1927.

III. **La fréquence du cancer d'après les récentes statistiques de mortalité.** En collaboration avec A. Héraux. *Annales de Médecine*, t. XXIV, nº 4, novembre 1928.

Statistiques de cancers chez le vieillard. — Les documents statistiques que nous présentons aujourd'hui, font suite à ceux publiés par nous en 1922.

Ils portent, cette fois-ci, sur un total de 1 000 autopsies de vieillards, c'est-à-dire de sujets âgés de soixante-cinq ans ou davantage.

Ils ont été recueillis dans l'espace de six ans, de 1919 à 1925, à l'Hospice Paul-Brousse, à Villejuif, hospice de vieillards comportant une population vivante et constante de 1 300 administrés. Ajoutons que ces documents sont basés sur un examen anatomique complet, toutes les autopsies étant suivies d'un examen histologique systématique de tous les organes.

Notre statistique apporte une nouvelle documentation sur la fréquence du cancer chez les vieillards, ainsi que sur les causes de mortalité par cancer en général.

Les déductions que l'on peut en tirer viennent confirmer certaines données classiques et en infirmer certaines autres.

Elle montre d'abord, que chez le vieillard le cancer n'est pas plus fréquent chez la femme que chez l'homme; le pourcentage de mortalité est en effet le même pour les deux sexes. On sait que chez l'adulte, au contraire, toutes les statistiques mettent en évidence la plus grande fréquence du cancer chez la femme.

Elle montre aussi, une fois de plus, la rareté des cancers conjonctifs par rapport aux cancers épithéliaux. Nous n'avons relevé, en effet, qu'un seul cas de

sarcome; et encore s'agissait-il d'une tumeur prélevée dans de mauvaises conditions de fixation et dont la distinction, entre un sarcome du poumon et un épithélioma très atypique, était très difficile à faire. Nous conservons ici l'étiquette de sarcome parce qu'elle figure dans notre première note de 1922, mais nous serions plutôt tentés de placer aujourd'hui cette tumeur dans le cadre des cancers épithéliaux.

D'autres données méritent d'être soulignées. Elles ont trait à la fréquence globale du cancer chez le vieillard et au rôle joué par les infections intercurrentes dans la mort chez les cancéreux.

Trop souvent encore on persiste à dire que le cancer est d'autant plus fréquent que l'âge est plus avancé, oubliant ainsi de proportionner sa fréquence au nombre de la population vivante qui diminue rapidement à partir de soixante ans.

Or, dans notre statistique, la proportion de cancer vérifié à l'autopsie et contrôlé à l'examen microscopique, est extrêmement faible à partir de soixante ans, puisqu'elle n'est que de 7,7 p. 100 sur 1 000 autopsies.

Quant aux causes de la mort chez les cancéreux, les chiffres montrent que le cancer est rarement la seule cause de la mort, par cachexie (24 fois sur 77), alors qu'au contraire ce sont le plus souvent des affections surajoutées (6 fois) ou intercurrentes (47 fois) qui tuent des malades atteints de cancer.

Ces données enlèvent de la valeur à la soi-disant intoxication générale de l'organisme par le cancer, à laquelle, durant un temps, on attachait tant d'importance.

Les causes de la mort chez les cancéreux. — La question de la mort dans le cancer comporte de multiples inconnues dont plusieurs touchent au problème biologique du cancer.

Pour les uns, le cancer tue par lui-même, par intoxication générale, par ce qu'on est convenu d'appeler « cachexie cancéreuse »; c'est là une opinion qui fut longtemps classique.

Pour d'autres, il tue surtout par ses complications, par les troubles fonctionnels ou mécaniques qu'il provoque au niveau des organes essentiels; c'est l'opinion qui tend à se faire jour à l'heure actuelle.

Dans le but d'apporter une contribution à cette question, nous avons colligé les documents que nous avons pu recueillir au cours d'autopsies pratiquées dans un service spécial du cancer, c'est-à-dire au *Centre anticancéreux de la Banlieue parisienne*, depuis 1922 jusqu'à 1926 inclusivement.

Si notre matériel d'autopsie est relativement faible et ne porte que sur 150 cas, cela tient à l'organisation actuelle des Centres anticancéreux en France; ceux-ci sont surtout des services de consultation et de traitement externe, et ne comportent

qu'un très petit nombre de lits d'hospitalisation, où des malades ne peuvent être conservés que pendant peu de temps.

Néanmoins, nous avons pu pratiquer un nombre suffisant d'autopsies pour permettre d'en faire une étude anatomique et histologique comparative qui, pensons-nous, mérite de retenir l'attention.

On trouvera surtout, dans notre statistique, certaines variétés de cancer, celles qui sont justiciables de la radiothérapie et de la curiethérapie, parmi lesquelles prédominent les cancers de la peau, de l'utérus, du sein et des orifices cutanéo-muqueux.

Il est à remarquer, d'autre part, que le petit nombre de nos observations ne nous a pas permis d'établir un pourcentage pour les différentes catégories de cause de mortalité, exception faite pour deux d'entre elles, qui nous ont paru en nombre suffisant.

Pour établir notre statistique, nous avons adopté les principes suivants, tout en reconnaissant qu'il est plus ou moins arbitraire de rendre responsable de la mort, telle ou telle lésion constatée à l'autopsie, surtout lorsque ces lésions sont multiples. Ces réserves faites, voici comment nous avons procédé :

1° Nous avons considéré comme cause de mort une maladie intercurrente ou une complication survenue chez les cancéreux, lorsque les lésions trouvées à l'autopsie sont prédominantes et très prononcées. Il en est ainsi, par exemple, pour les broncho-pneumonies, les pyélonéphrites, l'asystolie, et ceci même si les lésions cancéreuses sont très étendues, avec ou sans généralisation viscérale.

2° En l'absence de lésions correspondantes à une maladie intercurrente ou à une complication, nous avons considéré les lésions cancéreuses comme suffisamment importantes par leur développement et par leur étendue pour pouvoir en inférer qu'elles ont été la cause de la mort, sans qu'il soit possible, bien entendu, d'en expliquer le mécanisme. Dans cette catégorie rentrent les cas d'extension régionale sans participation d'organe essentiel de voisinage, comme cela arrive, par exemple, dans le cancer du sein ou dans le cancer du col de l'utérus. Il en est de même des généralisations néoplasiques secondaires, qui envahissent un ou plusieurs viscères, notamment le foie et le poumon.

3° Nous avons rangé les cas de cancer peu volumineux, envahissant tout au plus quelques ganglions régionaux, — et dans lesquels on trouve cliniquement une cachexie très marquée, et anatomiquement un cadavre très amaigri, avec dégénérescence graisseuse du foie, et parfois du cœur, — sous l'appellation de *cachexie*, sans qu'il soit dans notre pensée d'interpréter celle-ci comme étant produite directement ou indirectement par les lésions néoplasiques.

Le tableau A montre, en diagramme, les chiffres globaux des différentes causes de la mort dans nos 150 autopsies de cancéreux.

Lorsque le cancer paraît être seul la cause de la mort, nous avons distingué différentes catégories, suivant que :

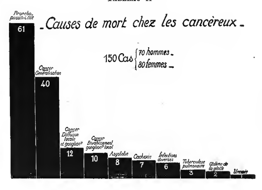
1° Le cancer s'accompagne de généralisation à distance;

2° Le cancer s'accompagne de métastases ganglionnaires et d'envahissement uniquement régional;

3° Le cancer s'accompagne uniquement de métastases ganglionnaires régionales.



TABLEAU A



La premier groupe, ainsi qu'il est logique de le comprendre, comporte le plus grand nombre de cas (40 observations).

La mort par broncho-pneumonie conserve, dans notre statistique, une prédominance marquée (61 cas), et ceci sans que le siège primitif du cancer puisse en rien expliquer cette fréquence.

Dans le tableau suivant, B, nous avons établi une courbe de pourcentage pour les deux catégories qui comprennent le plus grand nombre de cas (broncho-pneumonies 61, cancers 62). Ces courbes n'ont toutefois de valeur que dans leur ensemble, en raison du petit nombre de cas observés dans leur limite extrême.

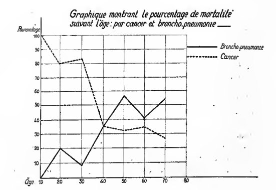
On voit que la fréquence de mortalité par cancer décroît avec l'âge, tandis qu'au contraire la mortalité par broncho-pneumonie augmente au fur et à mesure que l'on avance en âge.

On peut encore pousser davantage la discrimination des causes de la mort suivant l'âge, en tenant compte du siège du cancer primitif, et l'on obtient ainsi des

documents qui peuvent être mis en parallèle avec ceux dont nous avons déjà parlé dans des statistiques antérieures. Mais, ici, le petit nombre de cas que comporte chacune de nos rubriques ne permet de dégager qu'une première impression.

C'est ainsi que dans les cancers de l'utérus en général, la mort par extension locale ou à distance apparaît nettement prédominante dans notre statistique, et ceci aussi bien pour les cancers du col que pour ceux du corps.

Tableau B.



Dans les cancers du sein, nos chiffres montrent la rareté des complications trouvées aux autopsies.

Dans les cancers de la peau, au contraire, la broncho-pneumonie est fréquente : 13 fois sur 17 cas. Il y a lieu de remarquer que la majorité de nos observations de cancers de la peau intéresse des sujets âgés; nous rentrons par conséquent ici dans les conditions de mortalité observées en général chez les vieillards, où la mort du fait d'un cancer est exceptionnelle, tandis que la broncho-pneumonie est particulièrement fréquente. Les sujets porteurs de cancers cutanés meurent donc comme les vieillards en général, sans que la présence de leur cancer paraisse entrer en ligne de compte.

Enfin, dans le groupe des cancers bucco-pharyngo-laryngés, les chiffres se répartissent dans les différentes catégories, de façon à peu près analogue. A noter cependant que cette catégorie ne comporte que des hommes et que la mort est due, en nombre égal, à la broncho-pneumonie et au cancer.

Tels sont les documents que nous avons pu recueillir jusqu'ici et à propos desquels nous nous garderons de tirer encore aucune déduction définitive, en raison du petit nombre de nos observations.

Dès maintenant, notre statistique montre que si les cancéreux meurent souvent de complications, il existe néanmoins des cas dans lesquels le cancer paraît être, sinon la seule, du moins la principale cause de mortalité.

Peut-être arrivera-t-on un jour à savoir comment et pourquoi la présence d'un cancer, parfois même peu volumineux, provoque la mort du sujet qui en est porteur.

La fréquence du cancer. — Les chiffres de la mortalité cancéreuse prouvent que le cancer est une maladie plus fréquente qu'on ne le croyait jusqu'ici. Toutes les statistiques de ces dernières années accusent, en effet, une augmentation du nombre des décès par cancer, les chiffres étant pris dans leur valeur absolue.

Mais il y a des causes d'erreur dont il faut tenir compte. Le perfectionnement sans cesse croissant des méthodes d'investigation médicale permet de découvrir des cancers qui autrefois passaient inaperçus, aussi, dans toutes les statistiques modernes, l'augmentation de leur nombre porte-t-il surtout sur les cancers internes, cachés. Le nombre des cancers externes faciles à diagnostiquer, comme ceux de la peau, des lèvres, de la langue, du col de l'utérus, restant stationnaire ou allant même en diminuant.

A cette première cause d'erreur il faut en ajouter d'autres. Le cancer apparaissant surtout à l'âge mûr et à la première vieillesse, l'accroissement de la mortalité et de la morbidité cancéreuses pourrait s'expliquer, en partie du moins, par l'augmentation de la longévité générale, due aux progrès des conditions hygiéniques et sociales des pays civilisés. D'autre part, l'amélioration des enquêtes statistiques, les recherches plus minutieuses sur les causes de mort ont contribué aussi à donner l'impression d'une augmentation du nombre des cancéreux, peut-être plus apparente que réelle.

Malgré ses défauts, la méthode des statistiques, à condition de l'utiliser à bon escient, et d'y apporter les correctifs nécessaires, est le seul moyen qui nous permette d'apprécier la fréquence des maladies en général, et celle du cancer en particulier.

La plupart des pays possèdent, à l'heure actuelle, des services spéciaux de statistiques officiels, plus ou moins bien organisés : services d'état, de département, de district ou de comté, de commune, ou encore services statistiques des caisses d'assurance publiques ou des compagnies d'assurance privées.

Dans ces dernières années la Commission du cancer de l'Organisation d'hygiène de la Société des Nations a poursuivi une série d'enquêtes dans les différents pays d'Europe et d'Amérique. Cette étude a été confiée aux soins d'une Sous-Commis-

sion de statisticiens dont j'ai fait partie. Elle a fait procéder à des enquêtes limitées à la fréquence de certains cancers, en choisissant ceux de l'utérus et du sein, dont le diagnostic est relativement facile.

Je rappelerai ici les conclusions de cette étude critique. Il est très difficile, à l'heure actuelle, d'apprécier avec quelques rigueurs l'augmentation de la mortalité par cancer dans les différents pays. Mais il apparaît d'une façon assez nette que si cette augmentation existe, elle est certainement inférieure à ce que pourraient faire croire les documents statistiques considérés en eux-mêmes. Sur ce point toutefois, les avis des auteurs les plus autorisés restent partagés.

C'est ainsi que King et Newsholm pensent qu'il ne s'agit que d'une augmentation apparente due aux progrès accomplis dans le mode d'établissement des certificats de causes de décès.

Wilcox, qui a entrepris l'étude de documents recueillis à Francfort-sur-le-Mein arrive à cette conclusion que l'augmentation de la mortalité par cancer est due, avant tout, à l'augmentation du nombre des cancers internes, dits inaccessibles, dont on décèle de mieux en mieux l'existence. En effet, si la mortalité par cancer est moins élevée chez les hommes que chez les femmes, elle augmente beaucoup plus rapidement chez les premiers chez lesquels les cancers internes, comme ceux du tube digestif, sont, on le sait, beaucoup plus fréquents. Un autre argument, d'après Wilcox, peut être tiré du fait qu'en Angleterre et aux Etats Unis, l'augmentation de la mortalité par cancer marche de pair avec celle de la mortalité par appendicite. Ces deux augmentations relèvent certainement de la même cause.

Il existe aussi de nombreuses causes d'erreurs, dans les diagnostics ainsi qu'en témoignent les documents fournis par les statistiques d'autopsies.

Gideon Wells a analysé une série de 3 712 nécropsies provenant de ses observations personnelles à l'Hôpital du Comté de Cook qui comprenaient 543 cas de tumeurs malignes. Parmi celles-ci, 367 avaient été reconnues comme des tumeurs malignes pendant la vie. Indépendamment du diagnostic de localisation, 175 cas, soit 32,7 p. 100, ne furent pas diagnostiqués comme tumeur maligne pendant la vie, et 33 cas où le cancer avait été suspecté, ne furent pas confirmés à l'autopsie.

Il faut donc faire des réserves sur la valeur des renseignements fournis par l'étude des statistiques. Elles peuvent fournir une documentation utile sur un certain nombre d'importantes questions, telles que la fréquence de la mortalité ou de la morbidité, les prédispositions de siège et de localisation du cancer, d'âge et de sexe, et ces renseignements deviendront d'autant plus précis que s'amélioreront les méthodes statistiques. Mais il ne faut rien leur demander de plus et tenter d'aborder, comme le font certains auteurs, les problèmes d'ordre étiologique ou pathogénique du cancer par l'étude des statistiques constitue, à notre avis, une grave erreur.

SÉRO-DIAGNOSTIC DU CANCER

A propos de la réaction de Botelho dans le diagnostic du cancer. En collaboration avec Ed. Peyre. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, t. XIV, nº 1, janvier 1925, et t. XVI, nº 1, janvier 1927.

A différentes reprises, j'ai étudié la réaction proposée par Botelho pour le diagnostic du cancer.

Dans une *première série* de recherches, nous avons procédé à l'étude de 58 sérums de malades. Parmi ceux-ci, 42 étaient atteints de cancer de localisation et de forme différentes, mais tous confirmés par l'examen histologique.

A titre de contrôle, nous avons procédé à la même épreuve sur le sérum de 13 malades atteints d'affections les plus diverses, mais non cancéreuses, et chez lesquels la réaction de Wassermann était tantôt positive, tantôt négative.

Enfin la réaction de Botelho pratiquée également dans 3 cas de lymphogranulomatose, fut négative dans 2 cas et positive dans 1 cas.

Nos résultats furent les suivants :

Sur 42 *cas* de cancer, la réaction a été 25 *fois* positive et 17 *fois* négative.

Sur 13 *malades* atteints d'affection non cancéreuse, la réaction fut 12 *fois* négative et 1 *fois* (dans un cas de sclérose en plaques) nettement positive.

Ces premiers résultats montrent que la séro-réaction de Botelho peut manquer souvent chez les cancéreux (17 réactions négatives contre 25 positives). Ce fait enlève certes de la valeur à la méthode.

Mais il faut rappeler qu'à l'époque nous utilisions la première méthode de Botelho, ne comportant pas la correction du taux de l'albumine dans le sérum examiné.

Dans *une deuxième série* de recherches nous avons utilisé les modifications de technique proposées par M. Botelho, en vue d'éviter les causes d'erreur provenant de la variabilité de la quantité d'albumine contenue dans les différents sérums examinés.

Nos recherches ont porté sur 83 sérums de sujets atteints de cancer; de sujets non atteints de cancer et de sujets atteints d'affections inflammatoires ou néoplasiques des ganglions.

Nos résultats montrent à l'évidence, que la réaction de Botelho est très souvent positive dans le cancer : soit 42 *cas positifs* sur 10 *cas négatifs*.

Mais cette réaction peut être positive chez des sujets non atteints de cancer, et ceci dans une proportion assez notable (7 *positifs* sur 15 *négatifs*).

La réaction peut être enfin positive dans les sérums de sujets atteints d'affection inflammatoire du système ganglionnaire.

La réaction proposée par Botelho pour le diagnostic du cancer *n'a donc pas de caractère spécifique*. Elle ne peut donc pas être un moyen utile de diagnostic, surtout au début, puisqu'elle fait souvent défaut dans les cancers les plus évidents et les plus généralisés. Or, c'est justement dans les premiers stades de l'évolution des cancers que les méthodes sérologiques devraient pouvoir être utilisées.

Mais, si la valeur pratique de la réaction proposée par M. Botelho semble très discutable, il n'en est pas moins vrai qu'elle offre un intérêt réel, du point de vue doctrinal.

Si l'on cherche en effet à savoir à quoi correspond cette réaction, on est naturellement amené à la mettre en parallèle avec la teneur en albumine des sérums examinés et à supposer qu'elle dépend des modifications qualitatives et quantitatives des protéiques sanguins.

Et, comme l'on sait d'une part que le rapport globuline-sérine est souvent inversé chez les cancéreux (Loeper et ses collaborateurs), et d'autre part, que l'indice de réfraction du sérum est souvent augmenté chez les cancéreux (Peyre et Sannié), il est logique de penser que la réaction obtenue par la technique de Botelho correspond à la précipitation des matières protéiques de certains sérums, par suite d'un bouleversement apporté dans leur structure et dans leur rapport.

Pour confirmer cette hypothèse, deux points restent à préciser :

1° la réaction de Botelho correspond-elle à une modification du rapport des globuline-sérine ou à toute autre altération des albumines du sang?

2° quelles sont les conditions biologiques qui occasionnent ce bouleversement dans la structure protéinique des sérums, et qui se trouve fréquemment réalisé dans le cancer?

Telles sont les questions que nous nous sommes posées, et auxquelles nous espérons pouvoir répondre un jour.

TRAITEMENT DU CANCER PAR LES RADIATIONS

I. **A propos de la radiothérapie post-opératoire des cancers du sein.** En collaboration avec Mme Simone Laborde. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, t. XIII, n° 7, juillet 1924.

II. **Étude histologique des épithéliomas du col utérin au cours du traitement par les radiations.** En collaboration avec Leroux et Wickham. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, t. XIV, n° 8, novembre 1925.

III. **A propos de la radiosensibilité des sarcomes fibroblastiques.** En collaboration avec Mme Simone Laborde et R. François. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, t. XV, n° 1, janvier 1926.

IV. **A propos de la radiothérapie des cancers du rectum inopérables.** En collaboration avec Mme Simone Laborde et F. Bertillon. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, t. XVI, n° 7, juillet 1927.

V. **De l'action des radiations dans le traitement des cancers.** — Conférence publiée dans *Le Cancer*, 1927.

VI. **Neurotomie rétrogassérienne dans les cancers de la bouche.** En collaboration avec Th. de Martel. *Revue neurologique*, n° 1, juillet 1928.

VII. **A propos de la radio-résistance des épithéliomas cutanés irradiés antérieurement.** En collaboration avec Mme Simone Laborde. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, t. XVI, n° 3, mars 1927. — *Journal de Radiologie et d'Électrologie*, t. XII, n° 2, février 1928.

L'action des radiations sur les tissus normaux et pathologiques pose une série de problèmes du plus haut intérêt. Le traitement des cancers par la radiothérapie a permis de suivre sous le microscope le mode de comportement des tissus néoplasiques, ainsi que les phénomènes réactionnels des tissus avoisinants.

C'est ainsi que les biologistes ont étudié le mode de comportement des tissus

cancéreux à l'égard des rayonnements; leurs divers degrés de radiosensibilité, dont les lois sont encore assez mal précisées; et enfin le mécanisme de leur action, locale ou générale, directe ou indirecte.

Ce sont quelques-uns de ces problèmes que j'ai abordés dans les travaux que je vais résumer.

La radiothérapie post-opératoire des cancers du sein. — Depuis la création du Centre anti-cancéreux de Villejuif (octobre 1921), nous pratiquons presque systématiquement la radiothérapie post-opératoire des cancers du sein. Nous disons, presque systématiquement, car dans un petit nombre de cas nous avons appliqué les rayonnements avant l'exérèse chirurgicale.

Bien que nos résultats n'aient pas encore un recul suffisant pour permettre d'en tirer des conclusions absolues et que notre statistique repose sur un très petit nombre de cas, nous croyons néanmoins utile de les verser au débat soulevé par M. Béclère à propos de l'opportunité de la radiothérapie post-opératoire des cancers du sein.

Quatorze malades, atteintes d'épithéliomas du sein, contrôlés par l'histologie, ont été traitées par radiothérapie pénétrante, après opération large comprenant l'évidement de l'aisselle. Elles sont toutes indemnes de récidive : 2 depuis trois ans; 1 depuis deux ans et demi; 1 depuis deux ans; 2 depuis un an; 2 depuis sept mois; 6 depuis deux et trois mois seulement.

D'autre part, nous avons relevé la date d'apparition et le siège des récidives apparues chez 24 malades venues nous demander le traitement de ces récidives. L'intervention chirurgicale complète, y compris le curage ganglionnaire de l'aisselle, n'avait pas été suivie de radiothérapie. Nous avons noté : 2 métastases ganglionnaires immédiates; 3 récidives locales au bout de deux mois; 10 récidives locales avec métastases ganglionnaires ou viscérales de six à dix mois; 2 récidives locales au bout d'un an; 3 métastases ganglionnaires après deux ans; 1 récidive locale après trois ans; 1 récidive locale après quatre ans; 1 récidive locale après cinq ans; 1 récidive locale après six ans.

La question des récidives des cancers du sein est, on le sait, extrêmement complexe. En raison de l'étendue du territoire qui peut être envahi par le processus néoplasique, aucune intervention, aussi large, aussi soigneuse soit-elle, ne peut être assurée d'avoir supprimé tous les éléments cancéreux; il ne faut donc pas trop se hâter de renoncer à une méthode thérapeutique que légitime l'apparition des récidives parfois très précoces chez les malades n'ayant pas subi de radiothérapie post-opératoire, comme le montrent les cas cités ci-dessus.

Quoi qu'il en soit, l'impression que l'on peut retirer jusqu'ici de notre expérience personnelle est que la radiothérapie post-opératoire des cancers du sein, pratiquée

dans les conditions énoncées ci-dessus, ne semble pas activer ou hâter l'apparition des récidives locales, ganglionnaires ou viscérales. Les faits que nous avons observés, quoique en nombre insuffisant, et souvent encore trop récents, plaident néanmoins contre la tendance actuelle qui semble devoir faire considérer la radiothérapie post-opératoire, comme responsable des récidives précoces.

Étude histologique des épithéliomas du col utérin au cours du traitement par les radiations. — Dans une communication faite au Congrès du Cancer à Strasbourg, en 1923, nous avions publié une première série de faits concernant les rapports qu'on peut établir entre l'étude histologique et l'évolution clinique des épithéliomas malpighiens de la cavité bucco-pharyngée et de la peau, traités par les radiations. (Voir *Comptes Rendus*, Congrès de Strasbourg, 1923.)

Nous avions montré que l'examen histologique pouvait apporter des renseignements susceptibles de guider la thérapeutique. Mais nous avions eu soin, dès cette époque, de faire des réserves sur l'interprétation des faits encore trop peu nombreux que nous apportions à ce moment-là et sur les conclusions qu'on pouvait en tirer.

Les recherches que nous avons poursuivies depuis nous ont montré qu'un prélèvement unique, fait avant le traitement, était insuffisant pour répondre au but que nous poursuivions.

Au contraire, un contrôle histologique fait au moyen de biopsies pratiquées en série, à des intervalles aussi réguliers que possible, au cours du traitement radiothérapique (radium et rayons X), ainsi qu'après la fin du traitement (lorsque le prélèvement est possible), permet de suivre, sous le microscope, l'évolution d'une tumeur.

Nous apportons aujourd'hui le résultat de recherches faites sur les *épithéliomas du col de l'utérus*. Celles-ci ont eu pour but de voir si l'examen des biopsies pratiquées en série, au cours de traitements par les rayons, permettait de formuler un pronostic sur l'évolution du cancer.

D'une manière générale, nous avons pratiqué de 3 à 5 biopsies; la première avant le début du traitement et les autres correspondant, l'une, à la fin du traitement par les rayons X, et les autres, au cours et à la fin du traitement par le radium.

Cet ordre, dans la succession des biopsies, ne peut pas toujours être observé, soit que le traitement au radium seul ait été appliqué (ce qui est le cas pour un grand nombre de nos malades de 1922); soit que la cicatrisation rapide ou la sortie des malades de l'hôpital, ne permette pas de faire les derniers prélèvements.

Les observations de nos malades traitées pendant les années 1921, 1922 et 1923, et suivies au point de vue histologique et clinique, ont été groupées, en prenant comme base l'état du stroma tumoral et la rapidité de la destruction des cellules épithéliomateuses.

L'ensemble de nos résultats peut être ainsi classé en trois groupes :

Groupe A. — Malades dont les biopsies avaient été classées comme examen histologique de *pronostic favorable.*

Sur 19 malades, 13 sont guéries (quelques-unes depuis quatre ans), 3 seulement sont mortes; 3 sont vivantes mais non guéries.

Groupe B. — Malades dont les biopsies avaient été classées comme examen histologique de *pronostic incertain.*

Sur 13 malades, 2 seulement sont guéries; 8 sont mortes en moins d'un an, dont 3 en six mois; 3 sont vivantes mais non guéries.

Groupe C. — Malades dont les biopsies avaient été classées comme examen histologique de *pronostic défavorable.*

Sur 25 malades, 15 sont mortes en moins d'un an, dont 9 en six mois; aucune guérie; 10 sont encore vivantes mais non guéries.

A titre d'exemple, nous avons donné, sous forme de tableau, un résumé de quelques-unes de nos observations, qui montrent le parallélisme entre le mode de comportement du stroma conjonctif et des éléments épithéliaux d'une part, et l'évolution clinique de l'autre.

Il est évident qu'il n'est pas besoin d'un examen histologique du stroma conjonctivo-vasculaire, ni même, pourrait-on dire, d'un examen microscopique d'une tumeur, pour porter un pronostic défavorable lorsqu'une malade se présente avec des lésions étendues et un mauvais état général.

Toutefois, il est intéressant de remarquer que certaines de nos malades dont l'examen de l'état local et général révélait des lésions avancées, ont parfaitement guéri et que l'évolution vers la guérison a coexisté avec des signes histologiques favorables.

Cette étude nous a amené aux conclusions suivantes :

1° Les biopsies pratiquées en série, au cours du traitement radiothérapique, permettent de suivre l'évolution du cancer sous l'influence des rayonnements;

2° De la comparaison des modifications présentées d'une part par les éléments épithéliaux, et, d'autre part, par le stroma conjonctivo-vasculaire, il est possible de tirer des déductions sur l'évolution locale de la tumeur.

On peut distinguer en effet :

Des cas à évolution favorable; ce sont ceux pour lesquels on constate une destruction des cellules épithéliomateuses sans action franchement nocive sur le stroma;

Des cas à évolution défavorable; ce sont ceux présentant une persistance anormale des cellules épithéliomateuses avec une action destructive sur le stroma;

Des cas dont l'évolution ne peut être prévue; ce sont ceux pour lesquels on constate, à la fois, une destruction des cellules épithéliomateuses et une action nocive sur le stroma.

Il y a donc lieu, au cours du traitement des tumeurs par les rayonnements, de tenir compte, à la fois, de l'état de radio-sensibilité des cellules néoplasiques et de celui du stroma. L'idéal consisterait à pouvoir ménager celui-ci, tandis que l'on détruit les cellules cancéreuses. Or, dans les faits que nous avons rapportés, on observe souvent la destruction du tissu conjonctif par les rayons, avant celle des cellules tumorales, résultat exactement contraire à celui qu'il faudrait atteindre.

Il existe donc un « seuil de radio-sensibilité » du stroma conjonctif qui peut être atteint avant ou après le seuil de radiosensibilité des cellules épithéliomateuses.

La radiosensibilité des sarcomes fibroblastiques. — Le problème de la radiosensibilité des tumeurs est loin d'être élucidé et plusieurs des facteurs qui

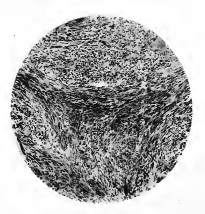


Fig. 13. — Sarcome fibroblastique. On voit les faisceaux composés de cellules fusiformes coupés les uns parallèlement, les autres perpendiculairement. En plusieurs points, lacunes vasculaires à type sarcomateux.

règlent le mode de comportement des tissus néoplasiques à l'égard des rayonnements nous échappent encore.

Sans entrer ici dans le fond de la question, nous l'avons abordée, à l'occasion d'un fait anatomo-clinique intéressant.

Il s'agissait d'un cas de sarcome fibroblastique *particulièrement malin* au point de vue clinique, et qui s'est montré *particulièrement sensible* à l'action du rayonnement du radium; du moins pour un temps.

Ce fait vient donc s'opposer aux notions classiques qui admettent que parmi le groupe des sarcomes, seules des tumeurs formées d'éléments indifférenciés du type lymphocytome sont susceptibles de régresser à la suite d'un traitement par le radium ou les rayons X. Au contraire, les sarcomes formés de cellules fibroblastiques (fusiformes ou anastomotiques), c'est-à-dire d'éléments plus hautement différenciés, se montrent habituellement réfractaires à cette thérapeutique.

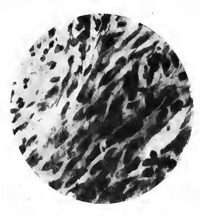


Fig. 14. — Aspect des cellules fusiformes à un fort grossissement montrant, au sein de plusieurs cellules, des noyaux monstrueux. A droite et en bas de la figure, un capillaire sanguin dont les parois sont constituées par des cellules fusiformes à noyaux atypiques.

Du point de vue histologique, ainsi qu'en témoignent les figures ci-jointes, il s'agit d'un sarcome fuso-cellulaire des plus caractéristiques présentant des faisceaux en tourbillons, avec ici ou là, des lacunes sarcomateuses et dont les éléments cellulaires du type fibroblastique fusiforme présentent d'assez nombreuses figures de mitose typique ou atypique.

Sans vouloir, bien entendu, préjuger de l'avenir, cette observation montre qu'à l'heure actuelle, en raison des modifications et des améliorations apportées dans la technique radiothérapique, les schémas classiques adoptés en matière de radiosensibilité des tumeurs doivent être revisés.

La radio-résistance des épithéliomas cutanés irradiés antérieurement. — Nous avons repris l'étude du phénomène de la diminution ou de la disparition de la radiosensibilité des cancers au cours d'irradiations successives.

Le fait a été signalé pour la première fois par Pierre Delbet, qui, en 1914, a noté que les cellules cancéreuses, après avoir été heureusement influencées par le radium, sont « vaccinées » contre les irradiations qui demeurent sans effet.

Il faut remarquer que le terme de « vaccination » est pris ici dans un sens restreint, pour désigner la résistance *locale* d'un cancer à l'égard d'un agent physique : c'est en quelque sorte l'inverse du terme de « réceptivité » employé autrefois par Dominici pour désigner la sensibilité locale de certains tissus à l'égard des rayonnements.

Ce phénomène a été observé ensuite par de nombreux auteurs, aussi bien pour les rayons X que pour le radium, et il est aujourd'hui à la base de la thérapeutique par les rayons, mais son mécanisme reste obscur.

Au cours de ces dernières années, nous avons eu l'occasion d'étudier et de suivre un certain nombre de malades qui avaient été irradiés antérieurement sans que la guérison définitive fût obtenue. Nous retiendrons ici les cas relatifs aux épithéliomas de la peau et des orifices cutanéo-muqueux. Ils sont au nombre de 25.

Chez nos malades, la radio-résistance des épithéliomas s'est manifestée dans deux conditions différentes :

1° Tantôt le cancer s'est montré réfractaire ou à demi réfractaire à un premier traitement par les rayons X, en apparence correctement appliqué, les traitements ultérieurs, pratiqués également avec les rayons X restant sans aucun effet.

C'est le cas de certains épithéliomas du type intermédiaire ou spino-cellulaire, et les choses se passent généralement ainsi : après une première série d'irradiations pratiquées avec les rayons X, la régression qui a paru débuter normalement, s'arrête ; ou bien, si la cicatrisation s'effectue, la récidive est très précoce. Si un deuxième traitement est alors institué, l'action en est à peu près nulle et, après un temps d'arrêt plus ou moins prolongé, l'épithélioma continue de progresser. Un troisième traitement, pratiqué également avec les rayons X, reste alors complètement inefficace. La radio-résistance à l'égard des radiations paraît définitivement acquise, ces faits s'observant d'une manière beaucoup plus fréquente vis-à-vis des rayons X que vis-à-vis du radium.

2° Tantôt, et dans une seconde catégorie de faits, il s'agit d'épithéliomas traités avec une mauvaise technique, c'est-à-dire par des doses insuffisantes et longtemps répétées de rayons X ou de radium. On peut dire qu'ici la radio-résistance paraît d'autant plus marquée que les traitements ont été plus souvent répétés et ont été plus étalés dans le temps.



Fig. 15. — Desb..., soixante-douze ans Épithélioma bourgeonnant du pavillon de l'oreille. Traitement antérieur : radiothérapie pénétrante sans résultat.



Fig. 16. — Malade de la figure précédente après reprise du traitement par le radium. Cicatrisation depuis 1923.



Fig. 17. — Biopsie avant la reprise du traitement, chez le malade de la figure 15. Épithélioma intermédiaire à tendance spino-cellulaire. Stroma fibrillaire, infiltré de lympho-plasmocytes et d'éosinophiles : *type favorable.*



Fig. 18 — Riv..., quarante-deux ans. Épithélioma de la lèvre inférieure. Traitements antérieurs : radiothérapie pénétrante (décembre 1922 et février 1923), sans résultat.



Fig. 19. — Malade de la figure précédente après reprise du traitement par radium. Cicatrisation depuis 1923.

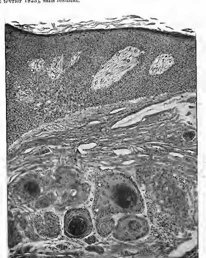


Fig. 20. — Biopsie avant la reprise du traitement, chez le malade de la figure 18. Épithélioma spino-cellulaire, avec globes cornés et nombreuses mitoses. Stroma fibrillaire collagène, avec infiltration lympho-plasmatique et dilatation des lymphatiques ; pas de nécrose fibrinoïde : *type favorable.*

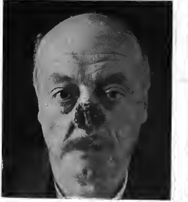


Fig. 21. — Caub..., cinquante-trois ans. Épithélioma ulcéré et térébrant du nez. Traitements antérieurs : radium (1917); rayons X (1918 à 1920): exérèse et greffe (1921), radium (1922), sans résultat.



Fig. 22. — Malade de la figure précédente, après nouvelle application de radium. Cicatrisation pendant quatre ans — Depuis un an nouvelle récidive.

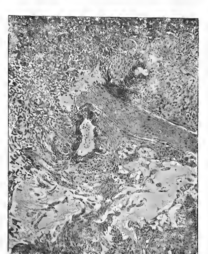


Fig. 23. — Biopsie faite au cours du traitement de la récidive récente chez le malade de la figure 21. Épithélioma intermédiaire. A noter sur cette figure : en haut, une plage de nécrose fibrinoïde répondant à la surface de la tumeur. Au centre, des vaisseaux dont les parois sont en nécrose fibrinoïde intense. En bas, des amas de cellules épithéliomateuses non modifiées par le radium.

L'ébauche de cicatrisation qui se dessine parfois au début est bientôt gênée et interrompue par les irradiations qui suivent. Celles-ci, au lieu d'arrêter l'extension du néoplasme, accentuent sa radio-résistance, en même temps qu'elles créent des lésions graves des tissus sains.

L'aspect clinique de ces épithéliomas « vaccinés » est assez particulier. Ils se présentent généralement sous la forme d'ulcérations d'apparence nécrotique, à



Fig. 24. — Lem..., quarante-cinq ans. Épithélioma du menton.

Vaste ulcération térébrante à bords décollés, ayant perforé la lèvre inférieure. — Traitements antérieurs : exérèse (1919), récidive et rayons X (1924), sans résultat; puis applications de radium au cours d'une année par petites doses, sans résultat. Reprise du traitement par le radium au Centre de Villejuif; échec.

bords légèrement décollés; les surfaces osseuses sous-jacentes mises à nu sont fréquemment le siège de radionécrose, et ces cancers prennent souvent la forme térébrante. L'ulcération s'étale ou se creuse sans bourgeonner et elle est souvent le siège de vives douleurs. Son aspect atonique est tel qu'il est parfois difficile d'établir le diagnostic entre une lésion radionécrotique simple et un épithélioma compliqué de radionécrose. Seule une biopsie prise en un point bien choisi peut lever tous les doutes.

Le conduite à tenir en présence de ces cancers irradiés antérieurement est encore très discutée. En interrogeant les malades, qui ont souvent consulté plusieurs médecins, on peut se rendre compte de la diversité des conseils qui sont donnés.

Il semble, toutefois, que lorsqu'un épithélioma n'a subi qu'un seul ou deux traitements de rayons X, effectués dans des conditions techniques à peu près correctes, sans un trop long étalement de la dose, la cicatrisation peut être obtenue au moyen du radium, sans grandes difficultés.

Les raisons pour lesquelles un épithélioma réfractaire aux rayons X est sensible

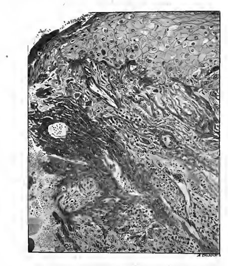


Fig. 25. — Biopsie faite avant la reprise du traitement chez le malade de la figure 24.

Épithélioma intermédiaire à tendance baso-cellulaire, stroma à type défavorable. A noter sur la figure : en haut et à droite, l'épithélium de surface, et, en bas, les travées épithéliomateuses ; dans le stroma, les parties foncées représentent les nappes de nécrose fibrinoïde dont plusieurs entourent les vaisseaux ; ailleurs, infiltration intense à type polynucléaire.

à l'action du radium, ne nous sont pas connues avec certitude. Certains auteurs en attribuent la cause à une différence dans le pouvoir électif des rayons X et des rayons γ, mais aucune expérience n'a encore apporté la preuve de l'action élective des seuls rayons de courte longueur d'onde. Nous serions plutôt tentés de croire que les différences d'action observées tiennent à la différence des techniques d'application, les rayons X ne permettant pas l'emploi des irradiations continues utilisées en euriethérapie.

Nos résultats sont au contraire beaucoup moins bons lorsqu'un épithélioma a subi antérieurement de nombreux traitements étalés sur plusieurs mois, voire des années. La méthode des petites doses ainsi répétées crée une « radio-résistance » définitive. Il en est de même des cancers irradiés et opérés à plusieurs reprises. Chaque tentative nouvelle, qu'elle soit chirurgicale ou radiothérapique, étant suivie de récidive, il semble s'être établi ici un état réfractaire à toute tentative thérapeutique chirurgicale ou radiothérapique, sans que l'on en sache encore la raison.

Pour les malades de ce groupe, les résultats que nous avons obtenus avec le radium sont extrêmement variables et souvent à peu près nuls. Il est vrai qu'il s'agit là de formes très étendues, intéressant souvent le massif osseux et par conséquent particulièrement graves.

Cependant, pour certains de ces cancers paraissant, d'après leur histoire clinique, devoir être particulièrement réfractaires, le traitement par le radium a pu amener tantôt des cicatrisations qui paraissent définitives et tantôt des cicatrisations temporaires de durée plus ou moins longue. Certaines se sont prolongées pendant trois ou quatre ans.

Pour essayer d'éclaircir si possible le mécanisme qui conduit à la « vaccination » des cancers antérieurement traités, nous avons repris l'étude de toutes les biopsies de nos observations dans le but de voir s'il existait ou non des modifications objectives des tissus néoplasiques, tant des éléments tumoraux que du stroma conjonctivo-vasculaire.

Cette étude a été faite par l'un de nous indépendamment de tout renseignement clinique, les préparations ne portant que des numéros d'ordre.

Nous avons ainsi noté, comme nous avons l'habitude de le faire pour chaque biopsie de cancer :

1° L'architecture et le type histologique de l'épithélioma : spino-cellulaire, baso-cellulaire ou intermédiaire (à tendance spino ou baso-cellulaire);

2° La présence ou l'absence de mitoses typique ou atypique, sans chercher à en préciser le nombre;

3° L'état du stroma et des vaisseaux;

4° Enfin des modifications survenues au cours du traitement, aussi bien au niveau des cellules épithéliomateuses que du stroma conjonctif, lorsque nous avions à notre disposition un certain nombre de biopsies prélevées chez le même malade.

Pour l'appréciation du stroma, nous avons adopté la classification déjà établie par nous antérieurement, avec Leroux et Wickham.

Les données histologiques recueillies au cours de cette étude montrent qu'il existe, dans l'ensemble, une correspondance entre l'état du stroma conjonctivo-vasculaire du type favorable ou défavorable d'une part, et l'évolution clinique

d'autre part. Mais cette correspondance n'est pas absolue; il y a des contradictions qu'il est encore impossible d'expliquer.

D'une façon générale on peut dire que :

1º La notion de la variété histologique (spino-cellulaire, baso-cellulaire ou intermédiaire) ne joue pas un rôle prédominant dans l'évolution des tumeurs antérieurement irradiées;

2º La présence de nécrose granuleuse ou fibrinoïde, et surtout le mode de réaction des cellules épithéliomateuses et du stroma au cours des irradiations, donnent des indications utiles au point de vue de l'évolution ultérieure des cancers en traitement.

L'état du stroma conjonctif qui sert de substratum au développement des cellules néoplasiques joue certainement un rôle dans la cicatrisation et la régression provoquée des tumeurs; cela explique peut-être, en partie, pourquoi dans certains cancers antérieurement irradiés et dans lesquels le stroma conjonctivo-vasculaire a été particulièrement touché, les tissus ne peuvent plus faire ultérieurement les frais d'une nouvelle réparation.

Toutefois, nous ne pensons pas que le stroma conjonctif soit seul en cause dans un phénomène aussi complexe que celui de la résistance ou de la sensibilité des tissus néoplasiques à l'égard des rayonnements, phénomène dans lequel entrent en jeu des facteurs nombreux et multiples.

C'est là une question qui touche au grand problème de l'action abiotique des rayonnements sur les tissus, problème auquel diverses solutions ont été proposées, et dont aucune n'a encore apporté de réponse définitive.

Radiothérapie des cancers du rectum inopérables. — La question du traitement des cancers inopérables du rectum est à l'ordre du jour.

Elle le fut au dernier Congrès de Chirurgie, en octobre 1926, où les rapporteurs Schwartz et Gaudier envisagèrent les résultats du traitement par les radiations.

A Strasbourg, à la Conférence qui suivit le Cours de perfectionnement sur le cancer, en novembre dernier, elle fut l'objet de discussion de la part de Proust, de Neumann et Coryn.

De ces discussions, il ressort que la conduite à tenir vis-à-vis des cancers inopérables du rectum est loin d'être établie avec précision. Alors que dans la thérapeutique des cancers du col de l'utérus, les résultats acquis ont permis un accord à peu près unanime sur les procédés de traitements qui doivent être utilisés, pour le rectum on est encore à la période de tâtonnement, et certains, comme Hartmann et Bérard, renoncent même à la curiethérapie.

Proust, Schwartz et Richard, Neuman et Coryn, et la plupart des auteurs américains, sont d'un avis contraire.

Avec eux, nous pensons que le traitement des cancers inopérables du rectum par les radiations donne des résultats qui méritent d'être retenus et qui doivent même nous engager à modifier et à perfectionner les techniques actuellement employées.

Nous venons donc verser aux débats les documents recueillis au Centre anticancéreux de Villejuif, depuis janvier 1922, soit depuis cinq ans.

Nos observations portent sur 63 malades; tous porteurs de *cancer du rectum inopérable* (exception faite pour un seul).

Bien entendu, pour chacun d'eux, le diagnostic a été vérifié par biopsie et examen histologique.

De la statistique que nous présentons, on peut — avec réserve, bien entendu, — tirer quelques considérations *d'ordre clinique et étiologique*, d'une part, *d'ordre thérapeutique*, d'autre part.

Du point de vue *anatomo-clinique*, l'examen des variétés histologiques et du siège des tumeurs montre qu'il s'est agi :

Soixante fois d'*épithélioma cylindro-cubique glandulaire*, du type liberkühnien, siégeant pour la plupart au niveau de l'ampoule rectale, ou immédiatement au-dessus;

Deux fois d'*épithélioma malpighien*; l'un, baso-cellulaire, l'autre, intermédiaire, à point de départ anal, mais qui avaient déjà envahi la partie inférieure du rectum et une large portion périnéale, au moment de leur arrivée dans le service.

Une fois de *sarcome lymphoblastique* à point de départ dans le tissu mésenchymateux du petit bassin.

Il est à remarquer que notre statistique comporte un nombre relativement élevé de femmes : 28 *femmes sur* 35 *hommes*, proportion manifestement plus élevée que celle indiquée par tous les classiques qui donnent les chiffres de un tiers de femmes pour deux tiers d'hommes.

Au point de vue de *l'âge*, nos chiffres confirment les données classiques et montrent que la plus grande fréquence d'apparition du cancer du rectum est entre cinquante et soixante-cinq ans; mais il y a des exceptions et nous avons quelques cas de cancer chez des gens beaucoup plus jeunes : 1 malade âgé de vingt-neuf ans, 4 malades âgés de trente à trente-cinq ans et 1 malade âgé de quarante ans.

Nous avons également cherché à voir s'il existait un rapport quelconque entre la présence de la *syphilis* et la localisation néoplasique au niveau du rectum. Pour les premiers de nos malades, les examens de sang n'étaient pas faits d'une façon systématique dans ce sens, de sorte que la réaction de Bordet-Wassermann n'a été pratiquée que chez 27 malades.

Pour ceux-ci on a trouvé : 2 fois une réaction positive; 3 fois une réaction douteuse, et 22 fois une réaction négative. Ces données montrent combien les liens qui existent entre la syphilis et le cancer sont discutables, et qu'il y aurait intérêt à reprendre entièrement cette question sur de nouvelles bases statistiques bien établies.

Passons maintenant aux considérations d'*ordre thérapeutique* et à nos résultats.

La *technique* que nous suivons, lorsque la chose est possible, est la suivante : 1° Établissement d'une dérivation iliaque; 2° Application de radium *in situ*; 3° Irradiation des parties périrectales et des voies lymphatiques au moyen de la radiothérapie pénétrante.

Dans l'ensemble le traitement a été effectué :

Sur 29 malades porteurs de colostomie, et sur 5 malades non porteurs d'anus artificiel.

En raison du petit nombre de malades traités sans colostomie, il est difficile d'établir une comparaison avec ceux du groupe de malades colostomisés. Toutefois, il est à remarquer que le traitement, au cours de son application tout au moins, a été aussi bien supporté, qu'il y ait eu ou non anus artificiel.

Au point de vue de la survie, les effets sont à peu près les mêmes dans les deux séries de malades, puisque la plus longue survie (trois ans et demi) s'est rencontrée chez un jeune confrère qui avait refusé obstinément l'établissement d'un anus iliaque.

S'il est impossible de mettre cette statistique en parallèle avec celles des chirurgiens et de comparer les chiffres de survie des colostomisés avec ou sans traitement radiothérapique, on peut dire que la radiothérapie accroît certainement la survie dans certains cas et qu'il n'est pas douteux que les irradiations amènent une amélioration évidente des signes fonctionnels.

Les *douleurs* sont considérablement atténuées, les *hémorragies*, les *écoulements ichoreux* cessent, et lorsque la survie se prolonge, l'état général s'améliore durant un temps.

Bien entendu, si l'on peut parler d'amélioration ou de régression, il n'est pas question de guérison durable.

La difficulté du traitement des cancers inopérables du rectum tient vraisemblablement à deux causes : d'une part, à la radio-résistance des épithéliums cylindriques et d'autre part, à la difficulté de pratiquer une bonne irradiation de ces cancers.

Il paraît certain que les épithéliomas cylindriques sont moins sensibles aux radiations que les épithéliomas malpighiens. La preuve en est qu'il faut, pour obtenir la disparition des ulcérations ou des végétations néoplasiques du rectum, utiliser de fortes doses de rayonnement, qui amènent la sclérose et la sténose de l'organe.

Mais il n'est pas moins vrai qu'on peut obtenir la disparition des végétations, l'amélioration ou la disparition temporaire des ulcérations néoplasiques. Dans certains cas même, Neuman et Coryn et d'autres auteurs ont pu constater la disparition de tout élément néoplasique sur des rectums enlevés après irradiations.

Les difficultés de pratiquer une bonne irradiation de la tumeur sont très grandes à cause de la difficulté d'accès par la lumière du conduit. Si la technique que nous avons adoptée jusqu'ici, c'est-à-dire l'association de la radiothérapie pénétrante à la curiethérapie ne nous a pas donné les résultats que nous espérions, il ne semble pas que la radiumpuncture par tubes d'émanations (Janeway, Douglas Quick) ou par radium filtré (Proust et de Nabias) aient apporté des résultats bien supérieurs.

Ce qu'il faut donc tenter, à l'heure actuelle, c'est d'améliorer les techniques, et ne pas se laisser arrêter par le dogme de la radio-résistance des épithéliums cylindriques.

Sans doute, les éléments néoplasiques des revêtements cylindriques sont plus difficiles à attaquer par les rayonnements, que les épithéliums des revêtements malpighiens. Mais l'insuffisance des résultats obtenus jusqu'ici tient en grande partie, pour nous, aux difficultés d'ordre technique qui semblent pouvoir être résolues un jour.

Il est permis d'espérer que ce perfectionnement viendra soit d'une amélioration dans l'application de la radiothérapie pénétrante, soit dans l'emploi de la télécuriethérapie. Ces deux procédés permettant une irradiation beaucoup plus égale de l'ensemble de la tumeur et de ses voies lymphatiques.

Mais d'ores et déjà, les observations que nous venons de présenter, montrent à l'évidence que la radiothérapie permet d'améliorer notablement l'état des malades atteints de cancers du rectum inopérable.

LUTTE SOCIALE CONTRE LE CANCER

I. **La lutte contre le cancer en France.** En collaboration avec J. Bergonié. *Presse Médicale*, nº 95, 26 novembre 1924.

II. **Les cancers professionnels.** En collaboration avec A. Héraux. *Presse Médicale*, nº 103, 24 décembre 1927.

III. **La lutte sociale contre le cancer.** Extrait du *Cours d'Hygiène*, Masson et Cie, Paris, 1927.

IV. **L'Institut du Cancer de la Faculté de Médecine.** Rapport in *Bulletin municipal*, décembre 1927.

L'Institut du Cancer a été créé, sur mon initiative, par le Conseil général de la Seine, à la suite d'un rapport présenté par M. Jean Varenne, en 1926.

Il a été rattaché à la Faculté de Médecine de l'Université de Paris, par décret en date du 12 mai 1926, dans le but de lui donner toute autorité morale et scientifique.

Il fonctionne provisoirement dans les locaux de la Faculté de Médecine et à Villejuif, en attendant que soit achevée la construction des bâtiments définitifs.

Organisation administrative de l'Institut. — L'Institut du Cancer est rattaché directement à la Faculté de Médecine de Paris, suivant une convention qui régit les Instituts de Facultés en général. Mais il conserve du point de vue administratif et financier son indépendance et possède plus de liberté d'action que les organismes d'Etat.

Il a été créé pour cela, à côté de l'Institut, une Fondation dite *Fondation pour le développement de l'Institut du Cancer* destinée à assurer le fonctionnement matériel et à réunir les fonds nécessaires à la construction de nouveaux bâtiments. Cette Fondation, reconnue d'utilité publique, est représentée par un Comité de direction et un Conseil d'administration.

Le Comité de direction est composé du doyen de la Faculté de Médecine, président; du directeur de l'Institut; de trois professeurs désignés par le Conseil de la Faculté; de quatre délégués choisis en dehors du Conseil.

Le Conseil d'administration, placé sous la présidence d'honneur de M. Paul Painlevé, et sous la présidence effective de M. Paul Strauss, comprend :

Les huit membres du Comité de direction; le recteur de l'Académie de Paris; quatre représentants du Parlement, quatre délégués élus par le Conseil général de la Seine; deux délégués élus par le Conseil de l'Université, un représentant du Ministère de l'Instruction publique, un représentant du Ministère de l'Hygiène, un représentant de l'Administration départementale, un représentant de l'Assistance publique de Paris. Enfin des personnalités s'intéressant à l'œuvre.

Organisation scientifique de l'Institut. — Les laboratoires de recherches, au nombre de six, sont les suivants : 1° laboratoire d'anatomie et de physiologie pathologique; 2° laboratoire de médecine expérimentale; 3° laboratoire de chimie physique; 4° laboratoire de chimie biologique; 5° laboratoire de cytologie expérimentale et de culture des tissus; 6° laboratoire de sérologie et de bactériologie.

Ces laboratoires fonctionneront à partir du 1er juin prochain. Chacun d'eux sera placé sous la direction d'un directeur-chef de laboratoire. Ceux-ci formeront le Comité scientifique de l'Institut qui se réunira tous les mois afin d'examiner les recherches en cours.

Organisation financière de l'Institut. — Elle comporte des crédits de fonctionnement et des crédits de premières installations.

1° *Crédits de fonctionnement.* — Le fonctionnement de l'Institut du Cancer est d'ores et déjà assuré; c'est là un point intéressant de l'œuvre. Avant de songer à construire des bâtiments modèles, les organisateurs ont voulu assurer la vie de l'Institut. Le Conseil général de la Seine a alloué depuis trois ans un crédit annuel de 200 000 francs, somme suffisante pour permettre le fonctionnement des laboratoires provisoires de l'Institut. A partir de 1929, le montant de cette somme a été porté à 300 000 francs. D'autres subventions allouées par les Ministères de l'Instruction publique et de l'Hygiène portent le budget de fonctionnement annuel à 500 000 francs.

2° *Crédits de premières installations.* — Les plans de construction des bâtiments de l'Institut du cancer ont été établis de façon à permettre d'effectuer les travaux en plusieurs tranches, suivant les disponibilités financières; la première comprend le groupe de laboratoires, dont les travaux sont terminés; la deuxième comprend le groupe des services hospitaliers, et la troisième les services administratifs et généraux.

La proximité des bâtiments de l'Institut et de l'Hospice départemental Paul-Brousse permettra aux différents groupements de l'Institut de fonctionner avant que soit terminée la construction des services généraux.

Batiments de l'Institut du Cancer. — Les bâtiments de l'Institut du Cancer actuellement en construction, s'élèveront sur un terrain sis à Villejuif, appartenant au département de la Seine et cédé par lui, par bail emphytéotique, à la Faculté de Médecine de Paris. Ils comprendront : 1° le groupe des laboratoires, qui est sur le point d'être terminé; 2° le groupe hospitalier (salles de malades, salles de consultations et service de traitement, chirurgie et radiologie); 3° le groupe des services administratifs et généraux.

Convention entre la Faculté de Médecine et la Fondation pour le fonctionnement de l'Institut du Cancer. — Cette convention qui régit les rapports entre la Faculté et la Fondation a été approuvée par décret en date du 12 mai 1926.

II

GLANDES ENDOCRINÉS

A. — HYPOPHYSE ET TUBER CINEREUM

Les recherches que j'ai poursuivies sur l'hypophyse et la région tubérienne, en collaboration avec mon regretté collègue et ami J. Camus, ont été résumées dans mon Exposé de Titres et Travaux de 1924.

Je me bornerai à rappeler ici que ces recherches nous ont conduit à déposséder l'hypophyse de plusieurs fonctions qui lui étaient attribuées par les classiques et à rattacher à la base du cerveau la plupart des *syndromes dits hypophysaires*, pour en faire des *syndromes infundibulo-tubériens*. Ces notions ont été confirmées ensuite par un certain nombre d'expérimentateurs et de cliniciens, en particulier par Houssay, Percival Bailey et F. Bremer, par Claude et Lhermitte, par Lereboullet, Cathala et Mouzon, etc...

Dans ces dernières années, Colin a fait d'intéressantes constatations sur l'histophysiologie de la sécrétion hypophysaire. Ces recherches fournissent des éléments d'un accord entre des opinions qui semblaient devoir s'opposer jusqu'ici. Elles montrent que les glandes endocrines, en plus de leur sécrétion intra-vasculaire, ou sécrétion hémo-endocrine, auraient également une sécrétion intra-nerveuse ou neuro-endocrine.

Si cette notion, qui demande à être appuyée sur de nouveaux faits, vient à être confirmée, elle aura sans doute une très grande portée du point de vue de la biologie générale. Elle apportera une preuve morpho-physiologique à l'hypothèse que nous soulevions il y a quelques années avec Jean Camus, sur les rapports fonctionnels de l'hypophyse et du tuber. L'hypophyse, disions-nous, intervient peut-être dans le fonctionnement, la nutrition des centres organiques importants situés à son voisinage dans la base du cerveau.

Les hasards de l'observation anatomo-clinique nous ont permis, dans ces derniers temps, d'observer un certain nombre de faits anatomo-cliniques qui viennent à l'appui de notre manière de voir et que nous résumerons brièvement ici.

Le diabète insipide d'origine traumatique. En collaboration avec Gabrielle Lévy. *Annales de Médecine*, t. XVII, nº 5, mai 1925.

L'expérimentation a démontré, depuis les premiers travaux de Claude Bernard, qu'un traumatisme du système nerveux provoqué chez l'animal peut, dans certaines conditions, faire apparaître un diabète sucré ou un diabète insipide, au moins transitoire. Les recherches entreprises dans ces dernières années par l'un de nous, avec Jean Camus, ont apporté des éclaircissements précis à ce point de vue.

La clinique humaine elle-même, ainsi qu'un certain nombre d'observations en témoignent, vient confirmer cette notion des relations qui existent entre certains traumatismes nerveux et certains diabètes, en montrant que le diabète sucré ou le diabète insipide peuvent survenir à la suite d'un traumatisme cranien, chez des individus absolument indemnes, antérieurement, de toute tare de cet ordre. Mais à vrai dire, ces faits sont rares, et d'interprétation difficile dans la plupart des cas.

Les questions de pathogénie qu'ils soulèvent restent elles-mêmes complexes, malgré l'importance des notions acquises récemment. C'est pour cet ensemble de raisons — rareté du fait clinique, d'une part, valeur des discussions physio-pathologiques qu'il entraîne d'autre part — que nous avons cru utile de rapporter un cas personnel de diabète insipide apparu à la suite d'un traumatisme cranien chez un homme de vingt-cinq ans.

Après avoir fait un résumé de l'histoire du diabète traumatique chez l'homme et celle du diabète expérimental, nous sommes arrivés à cette conclusion que le malade qui fait l'objet de cette observation rentre bien dans la catégorie de faits, bien établis à l'heure actuelle, de diabète insipide par lésion traumatique du système nerveux. Seul, le diagnostic certain de la *localisation* de la lésion et de la *nature* de la lésion reste impossible.

Pour ce qui est de la localisation, nous avons cependant de fortes raisons de penser qu'il s'agit d'une lésion infundibulo-tubérienne.

Quant à la nature de celle-ci, rien ne permet de dire s'il s'agit d'une lésion hémorragique ou malacique de la région tubérienne. Il n'est même pas possible d'affirmer que la base du crâne n'ait pas été lésée d'une façon quelconque, malgré l'absence de signes cliniques ou radiologiques évidents d'une fracture.

L'intérêt de ce cas nous paraît résider, non seulement dans sa relative rareté, mais surtout dans l'ensemble des réflexions qu'il suggère. Les relations du diabète insipide avec le diabète sucré, en particulier, nous paraissent comporter un des problèmes les plus intéressants de la physiopathologie nerveuse et de l'anatomie pathologique par conséquent.

Ces relations, pour mystérieuses qu'elles soient, n'en sont pas moins mises nettement en évidence par la clinique et par l'expérimentation, ainsi que nous l'avons montré.

Cette dernière considération nous paraît justifier cette étude un peu paradoxale des deux sortes de diabète à propos d'un cas de diabète insipide. Il ne nous a pas paru possible d'isoler complètement l'un de l'autre deux phénomènes aussi connexes.

Nous ne prétendons d'ailleurs apporter ici qu'un fait clinique, à propos duquel il nous a semblé utile de faire le bilan actuel de nos ignorances et de nos acquisitions dans cet ordre de faits. Ceux-ci comportent encore une grosse part d'inconnu, et comme ils touchent à des questions physiologiques extrêmement importantes, il ne nous a pas semblé vain de les envisager une fois de plus.

A propos des syndromes infundibulo-tubériens (diabète insipide et syndrome adiposo-génital). En collaboration avec R. Huguenin et Mlle Roques. *Revue Neurologique*, n° 6, décembre 1927.

Si l'origine infundibulo-tubérienne du diabète insipide paraît aujourd'hui généralement admise, de même que celle du syndrome adiposo-génital, il reste encore à préciser quel est le rôle respectif des différents noyaux du tuber dans le déterminisme de ces syndromes.

Les troubles du métabolisme de l'eau relèvent d'une lésion des noyaux propres du tuber : les expériences de Camus et Roussy l'ont montré chez le chien et les observations de Lhermitte et de bien d'autres sont venues le confirmer chez l'homme.

Pour ce qui est du syndrome de Babinski et Fröhlich, les expériences de Camus et Roussy ainsi que l'observation de Lereboullet, Cathala et Mouzon, tendent à faire abandonner son origine hypophysaire ; mais on ne sait encore laquelle des masses cellulaires de la substance grise du plancher du 3e ventricule est responsable de l'adiposité et des perturbations génitales.

L'observation de la malade qui fait l'objet de ce travail, pourra peut-être servir à éclairer certains points de la pathogénie du syndrome adiposo-génital. Elle présente en effet, une association de diabète insipide et de syndrome de Babinski-Fröhlich apparus en même temps et évoluant concurremment ; ce fait, sans être exceptionnel, est cependant rare, à notre connaissance, et mérite de retenir l'attention.

L'absence de signes d'hypertension intracranienne, l'intégrité absolue de la selle turcique qui reste telle depuis six ans, permettent d'éliminer, dans la pathogénie de ces troubles, toute hypothèse de néoplasie hypophysaire.

Nous ne reviendrons pas sur l'action quasi élective qu'exerce sur la polyurie l'extrait hypophysaire et qui a pu paraître pendant un temps un critère pathogé-

nique. Il est certain que, comme à l'habitude, l'extrait d'hypophyse et surtout l'extrait de « lobe postérieur » réduit considérablement la polyurie. Mais le rôle que joue en ce cas l'hypophyse est d'un ordre purement pharmacodynamique : le fait semble admis depuis les expériences de Roussy et Camus et la discussion de la Réunion internationale de neurologie de 1922. A ce sujet, un seul point mérite d'être retenu chez notre malade : c'est l'échec qui s'oppose à peu près absolu de l'hypophyse en injections intraveineuses à son action constante, lorsqu'elle est injectée sous la peau.

Deux faits surtout nous paraissent devoir retenir davantage l'attention et ce sont eux qui font tout l'intérêt de cette communication.

C'est tout d'abord l'action énergique de la radiothérapie profonde : au fur et à mesure des répétitions des séances, comme le montre le graphique des urines, on voit la courbe osciller, ébaucher une chute en lysis, puis, après une série de soubresauts, tomber à 7 litres. Plus encore, et à l'encontre de ce qui survient dans la thérapeutique hypophysaire, l'effet obtenu est durable. L'injection d'extrait d'hypophyse une fois terminée, ainsi que le montre notre courbe, le taux des urines remonte et l'action ne se poursuit guère dans notre cas au delà de trois ou quatre jours après l'injection. Avec la radiothérapie, la polyurie, réduite à 7 litres à la fin du traitement, est restée à 7 litres, cinq mois durant.

En l'absence de faits anatomiques, nous ne pouvons discuter, à propos de cette observation, le mécanisme précis de l'action des radiations, mais nous borner seulement à constater un fait, point encore observé à notre connaissance : *seule la radiothérapie a pu faire tomber d'une façon durable la polyurie infundibulaire.* Sans doute, le traitement radiothérapique n'a pas eu d'action sur le syndrome génital; par contre, la chute relative du poids qui accompagna celle des urines est un autre argument qui vient démontrer le siège voisin des noyaux régulateurs du métabolisme de l'eau et du métabolisme des graisses dans la région tubérienne.

Le second fait intéressant réside précisément dans la notion topographique qu'il est logique de déduire de notre observation clinique : la coexistence et l'évolution comparables du double syndrome qu'offre notre malade, localisent dans le voisinage l'un de l'autre les deux noyaux dont dépendent la régulation de l'eau et la régulation des graisses. Mais l'absence, chez notre sujet, de lésions oculaires donne à penser que le siège de ces noyaux n'est pas très antérieur. Il faut noter aussi l'absence de somnolence, qui est un second fait à retenir dans l'étude de la localisation nucléaire du tuber, puisque le rapport récent de Lhermitte et Tournay a conclu qu'un des sièges importants du sommeil devait résider dans des noyaux de la substance grise du 3[e] ventricule.

Quelle que soit la nature de la lésion, qu'il est bien difficile de préciser en présence d'une évolution aussi longue et d'autre part de l'action élective des rayons

pénétrants, un fait nous paraît primordial : *les centres infundibulo-tubériens qui tiennent sous leur dépendance la régulation urinaire, la régulation de l'utilisation des graisses et sans doute aussi celle, au moins partielle, de l'appareil génital, sont tous voisins l'un de l'autre; ils doivent être relativement éloignés du chiasma et aussi du centre du sommeil.* Telle est du moins l'hypothèse que suggère cette observation, et qui ne prendra quelque valeur que du jour où d'autres faits anatomiques ou cliniques, relatifs à des syndromes de la même région, pourront lui être comparés.

Un cas d'infantilisme hypophysaire. En collaboration avec J. Bollack et N. Kyriaco. *Revue Neurologique*, t. I, n° 1, janvier 1929.

La rareté des cas d'infantilisme hypophysaire nous incite à présenter une petite malade chez laquelle le syndrome est particulièrement net et peut être, sans conteste, rattaché à une lésion de l'hypophyse.

Le tableau clinique de l'infantilisme hypophysaire est ici au complet. Les constatations radiographiques (selle turcique augmentée dans toutes ses dimensions avec intégrité des clinoïdes), les troubles visuels (cécité presque complète par atrophie optique d'un côté; rétrécissement temporal de l'autre côté), permettent d'affirmer ce diagnostic.

Du point de vue de la physiologie pathologique il s'agit donc d'un syndrome du à l'atteinte du lobe antérieur de l'hypophyse, syndrome dont la pathogénie reste encore assez obscure et qui doit être placé à côté des autres grands syndromes osseux du lobe antérieur : gigantisme et acromégalie.

Quant à la nature de la lésion tumorale qui a déterminé, d'une part, l'élargissement de la selle turcique et, d'autre part, l'atteinte du chiasma en respectant intégralement les noyaux du tuber, il est difficile, croyons-nous, d'en préciser exactement la nature. S'agit-il d'un adéno-épithéliome glandulaire à point de départ intra-sellaire et envoyant un prolongement dans la région chiasmatique? S'agit-il, au contraire, d'une de ces tumeurs kystiques développée aux dépens de la poche de Ratke? Cette dernière hypothèse paraît plus vraisemblable.

Traitement par la radiothérapie des tumeurs de la région infundibulo-hypophysaire (2e Communication). En collaboration avec S. Laborde, G. Lévy et J. Bollack. *Revue Neurologique*, t. II, n° 2, août 1926.

Dans une première communication faite à la Société de Neurologie (*Revue Neurologique*, n° 4, t. II, octobre 1924), nous avons publié les résultats que nous avions obtenus dans le traitement des tumeurs de la région infundibulo-hypophysaire par la radiothérapie pénétrante.

Nous avons apporté, dans une deuxième communication, des renseignements complémentaires sur ces anciens malades suivis, pour la plupart, très régulièrement et nous y avons joint trois observations nouvelles.

Parmi nos anciens malades qui étaient au nombre de 8 :

2 sont morts; — 2 sont restés dans un état stationnaire; — 1 autre a présenté, après une période d'amélioration évidente, une aggravation manifeste qui persiste encore aujourd'hui; — 2 malades peuvent être actuellement considérés comme guéris; — enfin, nous sommes depuis deux ans sans nouvelles de l'un d'eux.

Toutes ces observations, anciennes ou nouvelles, peuvent être groupées de la façon suivante, quant au siège précis de la tumeur :

A. — 4 cas de *tumeurs de l'hypophyse* indiscutables, avec élargissement et destruction de la selle turcique, visibles sur les radiographies, et avec, dans un cas, vérification nécropsique.

A ces 4 observations, il faut vraisemblablement joindre une cinquième : celle qui, dans notre première communication, portait le nº VI et qui avait été étiquetée : syndrome chiasmatique avec céphalée, somnolence et selle turcique normale, et dont la symptomatologie a été mise à cette époque sur le compte d'une tumeur de la région infundibulo-tubérienne à point de départ ventriculaire. Or, une récente radiographie pratiquée le 3 mai 1926 a révélé un effondrement de la selle turcique indiscutable, qui n'existait pas sur les radiographies antérieures.

Il est possible que la tumeur ait pénétré de haut en bas dans la loge pituitaire, ou bien aussi que l'on ait eu à faire à une tumeur à point de départ hypophysaire, avec, durant une longue période, prolongements uniques en avant, du côté du chiasma, sans atteinte des clinoïdes postérieures; d'où l'absence de déformation de la loge hypophysaire, à l'examen radiographique, pendant plusieurs années.

B. — 4 cas de *tumeurs de la région infundibulo-tubérienne ou chiasmatique* dans lesquels le diagnostic du siège et de la nature de la tumeur ne peuvent être à l'heure actuelle que supposés.

Dans deux de ces observations, le tableau clinique montre des signes indiscutables de la série infundibulo-tubérienne.

Dans deux autres observations, que nous avons étiquetées « syndrome chiasmatique », les troubles oculaires constituent à eux seuls le tableau clinique; symptomatologie provoquée peut-être par une tumeur localisée strictement au niveau de la région chiasmatique ou même du chiasma.

Telles sont les constatations cliniques et anatomiques que nous avons faites depuis quatre ans et demi et dont l'intérêt réside, avant tout, dans le fait que nous avons pu suivre pendant longtemps nos malades et analyser ainsi les différentes modalités de l'évolution des tumeurs de la région infundibulo-tubérienne sous l'action du traitement radiothérapique.

Pour ne retenir ici que ce qui a trait à notre expérience personnelle, nous pensons que quelques notions essentielles peuvent être dégagées des faits que nous venons de rapporter.

1° La durée des améliorations, pour ne pas dire des guérisons, quoique souvent longue, n'a pas été définitive.

En effet, dans un seul de nos cas, la guérison est complète depuis deux ans.

Si l'on parcourt les autres observations, on voit que chez un premier malade, le traitement radiothérapique a arrêté incontestablement l'évolution progressive de la tumeur hypophysaire. A ce stade d'arrêt ce malade a été présenté par nous à la *Réunion internationale neurologique* de 1922. Cette période s'est prolongée jusqu'en 1924, puis peu à peu et progressivement l'évolution extensive néoplasique a repris pour aboutir à la mort.

On constate la même évolution chez une deuxième malade chez laquelle le traitement radiothérapique a amélioré considérablement la céphalée et guéri les troubles oculaires pendant une année; puis, malgré la reprise de nouvelles séries d'irradiations, l'état s'est aggravé peu à peu et la malade est morte. Un autre malade a présenté également, à la suite de la première série d'irradiations, une rétrocession très marquée des symptômes, mais qui ne dura que trois mois une première fois, et quelques semaines une seconde et troisième fois. Chez un autre encore, l'amélioration a été plus marquée et surtout de plus longue durée puisque ce n'est qu'au bout de deux ans et demi que l'aggravation des symptômes s'est manifestée.

2° L'action des rayons X sur les tumeurs de la région infundibulo-hypophysaire, lorsqu'elles sont radiosensibles, se manifeste d'une façon évidente lors de la première ou des premières séries d'irradiations. Celles-ci sont ensuite de moins en moins efficaces. On retrouve ici l'application d'une loi commune à la radiothérapie en général, à savoir que toute cellule en activité néoplasique devient peu à peu réfractaire à l'action élective qu'exercent sur elles les radiations. Il s'agit d'un phénomène qui depuis longtemps a frappé les biologistes et qui a été comparé à celui que les toxines microbiennes exercent sur l'organisme. C'est par analogie que l'on parle de *vaccination des tumeurs* à l'égard d'agents physiques comme les rayons X, ou le radium, au cours d'irradiations successives.

3° D'une manière générale, le traitement par les rayons X, même à doses élevées, est supporté sans aucun incident. Toutefois, lorsque le développement de la tumeur n'a pu être arrêté et a nécessité la répétition de plusieurs séries d'irradiations, on peut voir apparaître, même pour des doses de rayonnement très faibles (200 R par séance), des accidents qui sont de deux ordres :

Des accidents mécaniques, c'est-à-dire des phénomènes d'hypertension intracranienne comparables à ceux qu'on observe d'une manière plus fréquente dans les

irradiations des tumeurs cérébrales proprement dites ou intra-hémisphériques. Le malade chez lequel nous avons dû faire pratiquer une trépanation décompressive, en est un exemple.

Des accidents toxiques ou inflammatoires se manifestant par des troubles d'ordre méningé avec réactions humorales du côté du liquide céphalo-rachidien, comme ceux observés chez une de nos malades. Il s'agit là vraisemblablement de phénomènes irritatifs méningés consécutifs à la fonte des éléments néoplasiques, sous l'action des rayons, fonte ayant déterminé une méningite aseptique ainsi que nous avons pu le vérifier par la ponction lombaire. Il est à noter que c'est un des écueils de la radiothérapie des tumeurs en espace clos, comme le sont les tumeurs de la région infundibulo-hypophysaire, les éléments de résorption histolytique ou histochimique ne pouvant s'éliminer que dans les ventricules ou les espaces sous-arachnoïdiens.

Ainsi, dans le traitement des tumeurs du système nerveux central, la notion de volume est peut-être aussi importante que celle de la nature histologique et de la radiosensibilité des éléments tumoraux.

Les accidents dont nous avons parlé ne se produisent — nous insistons sur ce fait — que lorsque les tumeurs se sont montrées résistantes à l'action des radiations et que par suite de leur développement progressif elles ont nécessité plusieurs séries de traitement. Il en est ainsi pour les deux cas que nous avons cités. Dans le premier, l'autopsie a permis de se rendre compte qu'il s'agissait d'une tumeur extrêmement volumineuse. Dans le second, l'effondrement de la selle turcique visible sur les radiographies, ainsi que les divers symptômes présentés par le malade, permettent également de supposer que l'on est en présence d'une tumeur de grandes dimensions.

D'autre part, il existe certainement pour les tumeurs de la région infundibulo-hypophysaire des degrés de radiosensibilité très différents, et les guérisons correspondent vraisemblablement à des tumeurs de petit volume et radiosensibles. Dans ces cas, il n'y a pas bien entendu, de vérification histologique et il est impossible de se rendre compte, sous le microscope, de l'action des radiations.

Il est probable que la rétrocession des symptômes morbides, sans guérison définitive, s'observe pour les tumeurs d'une radiosensibilité moindre, et qu'il existe enfin des tumeurs très radiorésistantes sur lesquelles les radiations se montrent inefficaces.

Les premières peuvent guérir par des techniques diverses : c'est vraisemblablement à ce groupe qu'appartient la belle série des observations publiées par A. Béclère. Pour les autres, la technique de la radiothérapie actuellement en usage doit être modifiée et perfectionnée; c'est dans ce sens que nous poursuivons actuellement nos recherches.

B. — CORPS THYROÏDE

A propos de la classification des goitres. *Comptes rendus de la Conférence internationale du goitre,* Berne, août 1927.

Les rapports qui ont été présentés à cette conférence ont abordé le problème du goitre, non seulement du point de vue morphologique, mais aussi du point de vue biologique.

J'ai fait de même dans mon argumentation, et tout en restant sur le terrain morphologique, j'ai fait quelques incursions dans les domaines de la physiologie pathologique et de l'étiologie du goitre.

Tous les auteurs s'accordent aujourd'hui pour admettre qu'il existe plusieurs grands types de goitres, bien individualisés, et dont il convient de préciser les limites; mais certaines divergences persistent. Elles tiennent non seulement au fait que la cause première de la plupart des goitres nous échappe encore, mais encore à la diversité de la terminologie employée, en matière d'affections thyroïdiennes, par les cliniciens et les anatomo-pathologistes des différents pays d'Europe et d'Amérique.

J'estime donc que la *Conférence* réunie aujourd'hui ferait œuvre utile en essayant d'uniformiser, si possible, les termes employés pour désigner les différentes catégories de goitres.

Le terme de *goitre* ou de *strume* (struma, Kropf, goiter ou gozzo) sert à désigner une lésion particulière et spéciale du corps thyroïde; consacré par l'usage, ce terme vague et imprécis mérite d'être conservé à condition d'en bien définir le sens.

Par goitre on comprend une lésion de la glande thyroïde à évolution chronique du type hyperplasique, et qui de ce fait, se distingue des lésions, inflammatoires thyroïdiennes, thyroïdites aiguës ou chroniques, banales ou spécifiques. Il s'agit bien d'une hyperplasie et non d'une hypertrophie simple. Depuis Virchow et Recklinghausen, Lancereaux, Cornil et Ranvier, Chantemesse et Podwyssotsky, l'expression d'*hyperplasie* s'applique en effet à des altérations tissulaires dont l'augmentation de nombre est le caractère fondamental; alors que le terme d'*hypertrophie* comporte essentiellement l'idée d'une augmentation de volume.

Il peut donc exister des hypertrophies avec ou sans hyperplasie; dans le goitre, c'est cette dernière qui est la lésion essentielle et dominante.

La question du goitre se complique, par ailleurs, du fait de la présence, dans le corps thyroïde goitreux de néoformations auxquelles on donne le nom d'*adénome*.

Cette expression révèle immédiatement l'idée de tumeur, puisque l'adénome, pour les classiques, est le type de la tumeur bénigne du système glandulaire. Or, ici encore les conceptions et les doctrines des biologistes et des morphologistes varient et l'on a peine à s'entendre sur les limites du cadre des tumeurs bénignes.

Si certaines d'entre elles sont liées incontestablement à des *malformations congénitales*, d'autres, telles que les condylomes, les papillomes, les adénomes des cirrhoses du foie, s'apparentent de très près aux *réactions inflammatoires*, dont elles relèvent, directement ou indirectement.

D'autres enfin sont déjà des *tumeurs malignes*, des cancers à l'état latent; il en est ainsi par exemple de certaines tumeurs dites bénignes du sein, ou encore de certains ulcères de l'estomac.

De plus, on peut observer dans les glandes comme le foie, l'hypophyse ou la thyroïde, entre les néoformations tumorales vraies du type adénome et les réactions inflammatoires du type hyperplasie, des états intermédiaires qui sont les *hyperplasies nodulaires* (ou hyperplasies adénomateuses). La distinction entre ces différents états, à l'œil nu, comme au microscope, est souvent impossible à faire.

C'est ce qui se passe notamment pour les goitres que certains classent dans le cadre des tumeurs bénignes du corps thyroïde, et d'autres dans celui des réactions hyperplasiques. Il suffit de parcourir les articles des Traités classiques parus dans les différents pays pour se rendre compte de cette diversité de conception et de doctrine.

Je crois qu'il est facile de trouver un terrain d'entente, si l'on envisage la question d'un point de vue très général, en considérant les goitres comme étant l'expression d'une hyperplasie thyroïdienne qui sera tantôt diffuse, tantôt nodulaire; cette dernière forme pouvant être uni ou multinodulaire. Peut-être cette différence d'aspect morphologique est-elle réglée par le mode de réaction du stroma conjonctif et dépend-elle du mode d'action de l'agent causal; la forme parenchymateuse ou diffuse répondant aux injures brutales et massives, la forme nodulaire et circonscrite aux réactions plus discrètes, mais plus prolongées.

Ces différents aspects se retrouveront dans les différentes variétés de goitres : 1° Dans les goitres simples endémiques ou sporadiques (avec ou sans crétinisme), qui seront du type colloïde ou parenchymateux; 2° dans les goitres basedowiens, basedow type et goitre basedowifié.

J'arrive maintenant à la question des *goitres malins* ou *cancers thyroïdiens* qui a fait l'objet du rapport de Wegelin et au sujet duquel je voudrais faire quelques remarques.

Ici encore, il faut revenir sur la question de terminologie, puisque pour les tumeurs, thyroïdiennes ou autres, encore plus que pour les goitres simples, le sens donné aux termes varie suivant les pays et les langues.

Qu'il soit bien entendu, tout d'abord, que l'expression de *carcinome* utilisée par nos collègues de langue allemande sert à désigner pour nous une variété de tumeurs épithéliales : les *épithéliomas infiltrés* ou *atypiques*.

Ceci dit, la classification que j'adopte pour les cancers thyroïdiens est un peu différente de celle de Wegelin; la voici :

a) *Cancers épithéliaux ou épithéliomas* : Type acineux; type trabéculaire (à cellules claires et foncées); type infiltré (carcinome); type malpighien (Herrenschmidt).

b) *Cancers conjonctifs ou sarcomes*, qui comprennent toutes les tumeurs mésenchymateuses, en particulier celles dérivées du système endothélio-vasculaire que Wegelin et de Quervain décrivent sous le nom d'*endothéliomes*.

J'avoue que je suis très sceptique sur la réalité des endothéliomes, en tant que tumeurs dérivées des endothéliums vasculaires. Je n'ai jamais vu, personnellement, de tumeur de ce type, et cette opinion est d'ailleurs partagée par la plupart de mes collègues français, en particulier par Masson.

Mais je ne veux pas ouvrir ici une discussion sur les endothéliomes qui d'ailleurs ne peut se faire que le microscope en main et qui nous entraînerait hors de notre sujet.

Je passe, pour terminer, à la question de l'origine et de la nature du *goitre endémique*, qui vient d'être abordée par quelques-uns des rapporteurs, et qui sera plus spécialement traitée dans les séances de demain.

Si l'origine hydrique du goitre endémique paraît de plus en plus évidente, et le rôle de l'iode de plus en plus important, je ne pense pas que celui-ci résume toute la pathogénie des goitres endémiques. Et les arguments que l'on trouve dans certains des rapports, comme dans celui de Galli-Valerio sont assez impressionnants à cet égard.

On ne peut donc pas considérer le goitre endémique comme une maladie « par carence ».

De nombreux faits d'observation cliniques, comme l'existence de goitre dans des régions maritimes, s'opposent à cette manière de voir.

D'autres, d'ordre expérimental, méritent d'être rappelés ici. Ce sont les recherches

de Répin (de l'Institut Pasteur, à Paris) mort durant la guerre et auxquelles j'ai été personnellement mêlé en 1910 et 1911.

Répin fit boire à des rats une eau de la Maurienne nettement strumigène; ceux qui absorbaient l'eau naturelle présentèrent tous des goitres. Certains burent la même eau, mais portée à 100° pendant quelques minutes; le goitre était encore manifeste, mais moins volumineux que celui des animaux qui avaient ingéré de l'eau non bouillie. Une troisième série fut alimentée à Paris avec de l'eau goitrigène venue de Savoie et sur laquelle on maintenait le vide pneumatique pendant plusieurs heures, de manière à extraire la totalité des gaz et à provoquer, par suite du départ de l'air, une abondante précipitation des sels calcaires. Ces animaux sont restés indemnes. Il en fut de même d'animaux qui buvaient de l'eau dans laquelle la précipitation des sels calcaires était obtenue au moyen de l'addition de soude caustique, neutralisée ensuite par de l'acide chlorhydrique. A noter que l'ébullition n'a pas suffi à rendre l'eau inoffensive; cela tient pour Répin à ce que l'eau employée, particulièrement active, titrait 120° hydrotymétrique et renfermait CO^2 libre. Dans ces conditions, une courte ébullition ne précipitait qu'une fraction des sels dissous. Répin m'avait prié de faire l'examen histologique de ces goitres expérimentaux et j'ai pu constater que les lésions microscopiques reproduisaient bien celles des goitres, surtout pour ceux obtenus avec de l'eau strumigène non chauffée. Avec de l'eau chauffée à 100° les altérations sont beaucoup moins prononcées, mais elles existent néanmoins. Sur les coupes, on note l'irrégularité des acini thyroïdiens dont la plupart sont augmentés de volume, quelques-uns présentant même sur leur paroi une ébauche de végétation.

Les vaisseaux sont plutôt dilatés, le stroma de la glande à peine visible est représenté par du tissu conjonctif jeune, très pauvre en fibres collagènes. A remarquer le peu de richesse de ces goitres en substance colloïde. Beaucoup d'acini sont vides, d'autres renferment de la colloïde, sous forme de petites boules ou de flaques homogènes, ou bien sous la forme d'une substance granuleuse amorphe prenant fort mal les colorants, aspect certainement dû à un vice de fixation.

Ces expériences montrent donc que la substance goitrigène résiste à une température de 100° et ne disparaît que dans la mesure où la précipitation des sels dissous dans l'eau est réalisée par un procédé quelconque. Si l'on admet, avec Répin, que cette substance doit être cherchée en dehors des carbonates et sulfates de chaux et de magnésie, il est possible d'expliquer la désactivation de l'eau par l'entraînement de quelque composé se comportant à la manière d'un colloïde, ou encore par l'occlusion d'un gaz.

Quoiqu'on pense de la théorie physico-chimique ou colloïdale des goitres à laquelle, pour ma part, je me rallierai volontiers, les expériences que je viens de rappeler s'opposent à la théorie du goitre « maladie par carence », puisque des

modifications d'ordre physico-chimique apportées aux eaux goitrigènes, et sans qu'il soit touché à la composition en iode, amènent des résultats différents chez les animaux en expérience.

En termes de conclusions, il ressort, à mon sens, des rapports présentés à notre *Conférence* que les goitres, essentiellement polymorphes dans leurs expressions morphologiques, ne relèvent pas d'une cause unique, mais bien de causes multiples. Les effets de divers agents goitrigènes, physiques, chimiques et peut-être même animés, déterminent des altérations parenchymateuses et interstitielles sensiblement de même nature et qui aboutissent, en fin de compte, aux hyperplasies thyroïdiennes, c'est-à-dire aux goitres.

III

SYSTÈME NERVEUX

I. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I. **Essai de classification des tumeurs cérébrales.** En collaboration avec J. Lhermitte et L. Cornil. *Annales d'Anatomie pathologique*, t. I, nº 3, mai 1924.

II. **Les tumeurs méningées.** En collaboration avec L. Cornil. *Annales d'Anatomie pathologique*, t. II, nº 1, janvier 1925.

III. **Un cas de tumeur ponto-cérébelleuse d'origine choroïdienne.** En collaboration avec M. Bazgan. *Revue Neurologique*, nº 7, juillet 1927.

IV. **A propos de la classification des tumeurs des méninges.** En collaboration avec L. Cornil. *Revue Neurologique*, nº 1, janvier 1928.

V. **A propos de la nouvelle classification des gliomes de Percival Bailey.** *Annales d'Anatomie pathologique*, t. V, nº 6, juin 1928.

VI. **A propos de la conception et de la classification des tumeurs cérébrales.** *Revue Neurologique*, nº 1, juillet 1928.

Classifications des tumeurs cérébrales. — J'ai insisté, à plusieurs reprises, sur les difficultés et les imprécisions que comportent les classifications embryologiques des tumeurs des centres nerveux.

Il n'est nullement démontré, en effet, qu'une tumeur formée d'éléments plus ou moins différenciés et rappelant des types embryonnaires dérive de cellules restées fixées à l'une des étapes de leur développement. On sait que les remaniements et les métamorphoses cellulaires sont fréquents dans l'évolution des néoplasmes, et qu'il est impossible de faire la discrimination entre les états tissulaires

ou cellulaires *d'indifférenciation* ou de *dédifférenciation* : l'un et l'autre, par des voies nettement opposées, aboutissent au même point. En présence de telle ou telle forme, de tel ou tel aspect cytologique, il est donc impossible de savoir si une cellule a conservé immuables, et par hérédité, les caractères qu'elle avait chez l'embryon, ou si, par un phénomène inverse, elle a repris un aspect morphologique rappelant celui d'un tissu embryonnaire; si elle représente, en un mot, un aspect

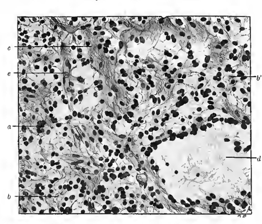


Fig. 26. — Gliome à petites cellules (ROUSSY, LHERMITTE, CORNIL). (Gross. : 400.)

La tumeur est formée par les petites cellules de la névroglie dont les noyaux sont irréguliers, parfois volumineux, et dont le protoplasma est à peine visible. Entre ces éléments cellulaires apparaissent de fines fibrilles névrogliques formant parfois de véritables faisceaux. A droite de la figure, un pseudo-kyste par ramollissement. — *a*) Petites cellules névrogliques; *b*, *b'*) Fin réseau fibrillaire névroglique; *c*) Faisceau assez dense, formé de fibres de la névroglie; *d*) Pseudo-kyste renfermant des éléments nécrosés; *e*) Vaisseau.

resté le même depuis l'origine de la tumeur, ou plutôt un état secondairement acquis au cours de l'évolution de la prolifération néoplasique.

Voici pourquoi je crois préférable de ne pas désigner les tumeurs suivant les éléments d'où elles dérivent, mais bien suivant l'aspect histologique des cellules qui la composent. On dira donc : tumeur à type astrocytaire, spongioblastique, etc., et cette différence d'appellation souligne une différence de conception fondamentale. A l'idée de *descendance*, nous opposons celle de *ressemblance*, montrant par là, que dans la classification des variétés histologiques des tumeurs, nous nous dégageons de la notion d'origine.

Pour ces différentes raisons, nous croyons préférable de classer les tumeurs du système nerveux suivant leur aspect objectif, sans chercher actuellement à poursuivre plus avant et à tirer de la morphologie des déductions d'ordre embryologique et histogénique qui nous semblent encore prématurées, et sans oublier aussi que, parmi les tumeurs de l'encéphale, il n'en est qu'un très petit nombre

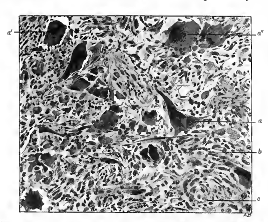


Fig. 27. — Gliome à cellules polymorphes du type giganto-cellulaire (Roussy, Lhermitte, Cornil). (Gross. : 190.)

La figure représente un des points d'une préparation qui offrait, dans toute son étendue, le même aspect. Les éléments tumoraux qui forment le fond de la préparation sont d'aspect et de dimension si différents qu'ils échappent à toute description. A noter cependant qu'il s'agit d'un gliome essentiellement afibrillaire dans lequel apparaissent de vastes plasmodes multinucléés traduisant la réaction giganto-cellulaire, assez commune dans cette variété de tumeur. — *a*, *a'*, et *a''*, Différents types de cellules géantes; *b*, Petites cellules de la névroglie; *c*, Cellules allongées fusiformes s'ordonnant en tourbillons.

qui paraissent remonter indiscutablement à une malformation de nature embryonnaire.

Toutefois, pour dénommer telle ou telle variété morphologique, pour ordonner les types dans des groupes homogènes, nous utiliserons, avec les auteurs modernes, les appellations embryologiques qui nous serviront à préciser l'aspect histologique des éléments constitutifs d'une tumeur, à en indiquer la ressemblance avec ceux du système nerveux embryonnaire; mais il reste bien entendu que ces appellations n'impliqueront nullement pour nous une descendance embryologique.

Nous classerons donc les tumeurs des centres nerveux en plusieurs grands

groupes, suivant qu'elles dérivent : 1° *de la névroglie*; 2° *des cellules nerveuses ganglionnaires*; 3° *de l'épithélium épendymaire et choroïdien*; 4° *des émanations nerveuses périphériques* ou *nerfs craniens.*

La classification que nous avons proposée comporte encore bien des lacunes et bien des imprécisions. Elle ne représente à nos yeux qu'un premier essai

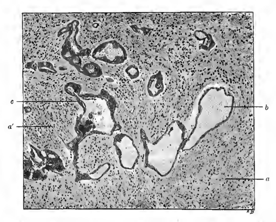


Fig. 28. — Gliome à petites cellules avec lésions vasculaires (Roussy, Lhermitte, Cornil). (Gross. : 110.)

Petite tumeur développée au niveau du cortex de la région rolandique droite. Il s'agit d'un gliome à petites cellules névrogliques renfermant de fines fibrilles. Les vaisseaux présentent ici des lésions très prononcées constituées par une prolifération intense de l'endothélium, qui parfois pénètre dans l'intérieur sous la forme de véritables invaginations papillaires. En quelques points, ces zones endothéliales invaginées subissent des modifications dégénératives et donnent naissance à de petits calcosphérites. — *a* et *a'*) Aspect de la tumeur formée de petites cellules séparées par de fines fibrilles névrogliques; *b*) Vaisseau normal; *c*) Vaisseau dont l'endothélium est très nettement proliféré et qui présente, à la partie inférieure, quelques calcosphérites.

qui fut, pour nous, le point de départ de nouvelles recherches actuellement en cours.

Et si l'on élargit le problème au delà des tumeurs nerveuses et qu'on aborde le vaste chapitre de la pathologie tumorale, on voit qu'à l'heure actuelle les efforts tendent à opposer aux anciennes classifications morphologiques inspirées de l'embryologie, des classifications biologiques basées sur les caractères évolutifs des néoplasmes.

C'est en morphologistes que les fondateurs de l'histologie pathologique raison-

naient surtout; c'est en arrière qu'ils regardaient, préoccupés de connaître l'origine même des tumeurs.

C'est autrement que nous devons raisonner aujourd'hui, à la lueur des acquisitions dues au mode de comportement des agents physiques sur les tissus, aux découvertes de l'histo-chimie et de l'histo-physiologie. C'est moins le passé que le devenir des tumeurs qui doit nous intéresser.

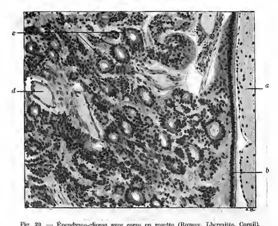


Fig. 29. — Épendymo-gliome avec corps en rosette (Roussy, Lhermitte, Cornil). (Gross. : 155.)

La disposition des corps en rosette est particulièrement nette sur cette préparation. Ceux-ci sont constitués par des cellules hautes, cylindro-cubiques à noyau basal et à protoplasma plutôt chromophile. — *a*) Tissu nerveux normal; *b*) Revêtement épendymaire, *c*) Corps en rosette; *d*) Vaisseau.

Classification des tumeurs des méninges. — La diversité des termes employés par les auteurs, dans la dénomination anatomique des tumeurs méningées, est grande en raison des conceptions différentes qu'on se fait de leur histogénèse. Ces tumeurs sont considérées comme étant tantôt d'origine mésenchymateuse (fibro-blastique ou endothéliale), tantôt d'origine ectodermique (épithéliale ou neuro-épithéliale).

L'expression ancienne de *psammome* (tumeur sablonneuse) n'est ni nécessaire

ni suffisante pour les caractériser, et doit être, croyons-nous, abandonnée. L'aspect « psammomateux », autrement dit la présence de corps concentriques ou calcosphérites, n'a rien de spécifique et ne se rencontre pas d'ailleurs dans toutes les tumeurs des méninges; d'autre part, on sait que ce même aspect peut s'observer en dehors des méninges, dans la plèvre, dans le péritoine par exemple.

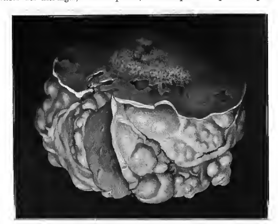


Fig. 30. — Tumeur méningée à type neuro-glial.

Cette tumeur, extirpée chirurgicalement chez une jeune fille de vingt-quatre ans, forme une masse irrégulièrement arrondie, lobulée, attenant à la dure-mère par son pôle tangentiel, celle-ci étant adhérente à l'os qui est angiomateux, aminci mais non perforé. Cette tumeur qui a le volume d'une orange est de consistance plutôt ferme. Sur une coupe macroscopique, elle a un aspect blanc grisâtre, légèrement opalin, avec présence, en son centre, d'une zone jaunâtre, vraisemblablement nécrotique et ailleurs d'un kyste allongé renfermant une substance gélatiniforme.

On conçoit donc que le terme de psammome ne puisse être employé qu' « adjectivement » comme qualificatif d'un aspect présenté par certaines tumeurs méningées dans lesquelles il existe un trouble du métabolisme calcique.

L'origine endothéliale soutenue par Lancereaux en France, par Steudener en Allemagne, par Bizzorero, Bozzolo et Golgi en Italie, a trouvé de nombreux partisans. Sans reprendre ici le problème général des *endothéliomes*, nous devons cependant esquisser les principaux points critiques qu'il soulève.

Si Ribbert a, le premier, réagi contre la tendance à grouper dans le cadre des endothéliomes des tumeurs dont l'origine et la nature sont extrêmement diverses,

nous estimons qu'actuellement le nom d'endothéliome doit être réservé strictement aux tumeurs nées aux dépens des cellules de revêtement des membranes séreuses limitant des cavités comme celles de la plèvre, du péritoine, de la vaginale, du péricarde et des synoviales articulaires, tumeurs dont l'aspect, d'ailleurs, en raison même de leur siège, est le plus souvent papillaire ou végétant.

Ceci revient donc à rejeter du cadre des endothéliomes toutes les tumeurs dans lesquelles l'architecture ou les éléments cellulaires qui les constituent prennent

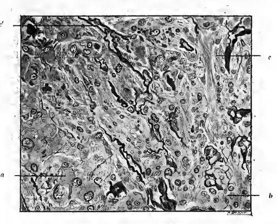


Fig. 31. — Tumeur méningée à type neuro-épithélial. (Gross. : 300.)

Il s'agit d'un point de la tumeur représentée figure 30. Vue d'ensemble montrant en haut et à droite la disposition fibrillaire de la tumeur et à gauche et en bas son aspect épithélioïde. La tumeur est formée de masses lobulées, arrondies avec un fin réticulum mélangé de fibres collagènes, ces masses sont limitées par de larges tractus collagènes périphériques. — *a*) Aspect fibrillaire de la tumeur; *b*) cellules de type neuro-épithélial, avec noyaux volumineux et nucléoles très apparents; *c* et *c'*) Fibrilles collagènes condensées autour de vaisseaux capillaires.

une disposition à travées aplaties qui rappellent plus ou moins la disposition des revêtements endothéliaux. Il en est ainsi de certaines variétés d'épithéliomas baso-cellulaires, de certaines tumeurs des glandes salivaires, ou encore et surtout, des tumeurs méningées.

Nous savons, en effet, que la conception schématique des méninges de Bichat, qui considérait l'arachnoïde comme une séreuse à deux feuillets analogue aux séreuses pleurales ou péritonéales, ne peut plus être admise aujourd'hui.

La plupart des histologistes acceptent la notion des deux feuillets méningés défendue par Strasser : la dure-mère ou méninge dure, et la méninge molle qui se divise elle-même en deux zones, l'une interne, l'ancienne pie-mère et le feuillet interne de l'arachnoïde; l'autre externe, feuillet externe de l'ancienne arachnoïde; ces deux zones étant réunies par des espaces lacunaires dans les mailles desquels circule le liquide céphalo-rachidien.

C'est d'ailleurs, en s'élevant contre la conception endothéliale des tumeurs méningées que Harvey Cushing, considérant qu'il s'agit de tumeurs d'origine arachnoïdienne secondairement implantées sur la dure-mère, a proposé de les désigner sous le nom de *mésothéliomes arachnoïdiens* ou *méningiomes*.

En somme, il ressort de cette rapide incursion dans le domaine de l'anatomie pathologique générale, quelques données qui intéressent directement l'anatomie normale et pathologique des centres nerveux.

La doctrine de Remak, des trois feuillets blastodermiques, ne peut plus être acceptée aujourd'hui dans son intégrité. Il en est de même de celle de Cohnheim, en ce qui concerne la pathologie tumorale, doctrine qui tendait à opposer d'une façon trop absolue les tumeurs d'origine ecto-endodermique aux tumeurs mésodermiques.

A cette classification purement embryogénique, on oppose à juste titre une classification histo-physiologique que les faits tirés de la pathologie viennent constamment étayer.

En effet, nous pensons que le *mode de comportement des tissus à l'égard des processus morbides, tant inflammatoires que néoplasiques, varie, non pas suivant l'origine de ces tissus, mais bien suivant leur structure et surtout leurs fonctions.*

C'est pourquoi les tumeurs développées aux dépens des revêtements cellulaires des membranes séreuses des grandes cavités revêtiront une architecture et des aspects particuliers, en raison même des fonctions propres de ces membranes de revêtement. Les cellules de ces revêtements étant tantôt aplaties (type endothélial), tantôt plus élevées, cylindro-cubiques (type épithélial), il est légitime de leur attribuer l'expression de Mathias Duval : *d'endo-épithélium*, terme qui ne préjuge en rien de leur origine ectodermique ou mésodermique.

Aux tumeurs qui dériveront des revêtements des membranes séreuses, on pourra donner ainsi le nom d'*endo-épithéliomes*.

Quant aux tumeurs des méninges, pour les raisons développées ci-dessus, elles resteront en dehors de ce cadre, n'étant pas des endothéliomes au sens limitatif que l'on doit donner à ce terme.

Les arguments en faveur de l'origine neuro-épithéliale des tumeurs méningées ont été apportés par Oberling, qui leur a consacré, en 1922, une importante étude d'ensemble.

A l'appui des documents tirés de l'histopathologie, Oberling s'est fait le défenseur de la théorie neuro-épithéliale des méningiomes, pour les raisons suivantes : la méninge interne représente un tissu spécial formé de cellules disposées en un vaste syncitium, *les méninglobastes*, qui sont en rapport, en dedans avec le système nerveux central, en dehors avec l'enveloppe mésenchymateuse dure-mérienne. Ces méningoblastes ont une origine gliale; ils sont donc de nature ectodermique et dérivent du tube neural, dont ils se sont détachés, au cours de la vie embryonnaire, pour émigrer dans le mésenchyme environnant. La méninge interne serait ainsi, une formation gliale au même titre que la gaine de Schwann et résulterait de l'émigration des cellules neuro-ectodermiques dans l'enveloppe mésenchymateuse périneurale. Toutefois, il est difficile de dire si quelques cellules mésenchymateuses persistent ou non, dans la méninge interne.

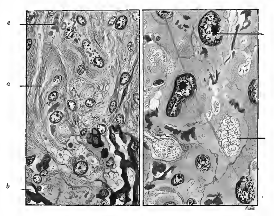


Fig. 32. — Même préparation que la figure précédente vue à un fort grossissement : 600.
A gauche, zone de la tumeur d'aspect fibrillaire et tourbillonnant. — *a*) Fines fibrilles protoplasmiques; *b*) Capillaire entouré de tissu collagène hyalin; *c*) Fragment protoplasmique en dégénérescence. — A droite, zone de la tumeur d'aspect épithélioïde; *a*) Noyau volumineux avec réseau chromatinien et nucléoles nettement apparents; *b*) Aspect dégénératif d'un noyau.

Or, seule la cellule de souche neuro-épithéliale serait capable de donner naissance à des éléments aussi variés que ceux présentés par les néoplasmes méningés. Le fait que certaines de ces tumeurs sécrètent du collagène n'infirme en rien leur origine épithéliale. De nombreux travaux, en effet — ceux de Nageotte, de Lhermitte et

Dévé, en particulier — ont démontré le métamorphisme de la substance fondamentale en substance collagène, grâce à la présence de cellules de Schwann, pourtant d'origine ectodermique. Si donc, les tumeurs des méninges peuvent prendre des aspects morphologiques fort différents et revêtir le type d'endothéliome, de fibrome, de sarcome ou de psammome, il ne s'agit là que d'apparences diverses de tumeurs prenant toutes leur origine aux dépens de la cellule souche de la méninge, c'est-à-dire du méningoblaste; d'où leur nom de *méningoblastomes* proposé par Oberling. Si l'on veut préciser davantage, on pourra décrire des méningoblastomes gliomateux, épithéliomateux oú pseudo-sarcomateux. Du point de vue embryologique, les méningoblastomes doivent être rapprochés des tumeurs de la gaine de Schwann, et considérés comme ces dernières, de nature neuro-épithéliale, c'est-à-dire gliale.

Cette conception trouverait un appui dans l'étude de la maladie de Recklinghausen. On sait, en effet, que les prétendus neuro-fibromes dermiques ou nerveux de cette affection sont des gliomes périphériques typiques. De plus, les tumeurs multiples de la neuro-gliomatose centrale peuvent coexister au niveau des nerfs craniens et des méninges. C'est là encore, une preuve en faveur de l'unicité des enveloppes du système nerveux central et des nerfs périphériques, c'est-à-dire des méninges cérébro-spinales et de la gaine de Schwann.

Nous pensons toutefois que, si la nature neuro-épithéliale des tumeurs méningées doit être admise aujourd'hui — du moins pour une grande partie d'entre elles — il est impossible de refuser à la dure-mère et aux tissus conjonctifs des méningés le droit de faire des tumeurs du type conjonctif. Il n'est pas non plus démontré, croyons-nous, que les tumeurs méningées, dont le siège le plus fréquent est au niveau de la dure-mère, proviennent toutes des méninges molles.

C'est pourquoi, nous avons soutenu l'opinion suivante :

Les tumeurs méningées comprennent deux grands groupes, car, à côté des tumeurs d'origine neuro-épithéliale, il existe des tumeurs d'origine mésenchymateuse qui constituent le groupe des fibromes et des fibro-sarcomes méningés.

a) Le premier groupe est constitué apr les *tumeurs de la leptoméninge*. Ce sont les *méningiomes* (Cushing) ou *méningoblastomes* (Oberling), qui prennent tantôt l'*aspect glial fusiforme*, absolument comparable dans sa structure au *gliome périphérique*, tantôt le type *neuro-éphitélial*. Ces deux variétés peuvent être parfois associées.

b) Le second groupe est constitué par les *tumeurs* du type conjonctif tantôt *fibromateux*, tantôt *sarcomateux*, tumeurs qui se développent le plus souvent aux dépens de la méninge dure.

c) A ces deux groupes, il faut en ajouter un *troisième*, qui comprend des tumeurs rares, comme les lipomes et les angiomes.

A propos de la nouvelle classification des gliomes de Percival Bailey. — La classification des gliomes proposée par Percival Bailey, quoique intéressante, repose, à mon avis, sur des notions embryologiques qui sont loin d'être définitivement établies et sur une idée doctrinale qui me paraît très discutable.

En effet, l'histogénèse des centres nerveux comporte encore nombre de points obscurs ou controversés, que d'ailleurs Bailey signale lui-même. C'est ainsi que Rio del Hortega considère comme d'origine mésodermique les cellules de la *microglie*, alors que d'autres la croient d'origine ectodermique. C'est ainsi encore que la nature des éléments de l'*oligodendroglie* n'est pas établie. Mais ces réserves ne sont qu'affaire de détail vis-à-vis de l'objection de principe que l'on doit faire, à mon sens, à la classification embryologique des tumeurs nerveuses.

En effet, retrouver dans les différents types de gliomes tous les stades embryonnaires de la cellule nerveuse, me semble d'autant plus difficile que les types mixtes sont les plus fréquents et que, le plus souvent, il est aisé de retrouver sur une même préparation et en des régions différentes des images qui entraîneraient, si on les regardait seules, à des appellations les plus diverses.

II. — ÉTUDE CLINIQUE

Un cas d'hémisyndrome cérébelleux, avec tremblement du type sclérose en plaques, et mouvements athétosiques. — Lésions probables de la région supérieure du noyau rouge, rubro-thalamique. En collaboration avec Gabrielle Lévy et François Bertillon. *Revue Neurologique*, t. I, nº 1, janvier 1925.

La malade qui fait l'objet de ce travail présente des manifestations cliniques exceptionnellement restreintes, à la suite d'une lésion artérielle qui n'a touché vraisemblablement qu'un territoire très limité.

On observe chez cette malade, à la suite d'un ictus :

1º *Des troubles cérébelleux dimidiés*, localisés à droite, et consistant en : asynergie, dysmétrie, adiadococinésie, tremblement intentionnel, hypotonie.

Les troubles de l'équilibre paraissent exister, mais sont très restreints.

2º Des *mouvements athétosiques*, très légers, de la main et du pied droits, et une *attitude anormale* de la main droite.

3º Des troubles *pyramidaux* et *sensitifs* peu marqués, consistant en : légère diminution de la force segmentaire du côté droit et exaltation du réflexe radial droit; hyperesthésie légère au chaud et au froid du côté droit; hypoesthésie légère au diapason du même côté.

Il faut enfin noter des troubles de l'olfaction et insister sur l'absence de troubles oculaires pouvant marquer une atteinte quelconque de la 3e paire, ainsi que sur l'absence de troubles pseudo-bulbaires.

Si, à la lumière de cette observation, on cherche à en interpréter la symptomatologie, on se convainct rapidement qu'il doit s'agir d'une lésion du noyau rouge, et des fibres rubro-thalamiques.

Deux ordres de symptômes, en effet, *symptômes essentiels* et *symptômes accessoires*, constituent le tableau clinique.

Les symptômes essentiels sont : *les troubles cérébelleux, les mouvements involontaires, l'attitude anormale de la main.*

Les symptômes secondaires sont : les *troubles de la sensibilité* et les *troubles pyramidaux.*

Les symptômes essentiels cadrent tous très bien avec l'hypothèse d'une lésion du noyau rouge et de la région sous-optique. En est-il de même des symptômes accessoires? Si, à vrai dire, aucune interprétation très certaine ne peut être donnée de cette légère hyperesthésie thermique et de cette diminution de la force notées



Fig. 33. — Attitude de la main droite au repos.

du côté droit, aucune objection non plus à l'hypothèse d'une lésion rubro-thalamique ne peut être soulevée du fait de leur existence. Rien ne s'oppose, en effet, à ce que la voie sensitive et la voie pyramidale aient été effleurées par la lésion, au niveau de la région sous-optique.

Seuls les troubles de l'olfaction restent sans interprétation possible. Il est à noter cependant que nous avons relevé l'existence de semblables troubles dans plusieurs des observations de lésion du noyau rouge.

Nous admettons donc l'existence, chez notre malade, d'un foyer de ramollissement dû à l'oblitération d'une des artères qui irriguent la région *rubro-thalamique*, et qui se manifeste en clinique par le *syndrome supérieur du noyau rouge.*

En cela notre observation est très analogue à celle de Chiray, Foix et Nicolesco.

Sept cas d'une maladie familiale particulière : troubles de la marche, pieds bots et aréflexie tendineuse généralisée, avec accessoirement, légère maladresse des mains. En collaboration avec Gabrielle Lévy. — *Revue Neurologique*, t. I, nº 4, avril 1926.

Nous avons eu l'occasion d'observer *sept cas* d'une maladie familiale dont la symptomatologie nous a paru singulière, et non encore décrite. Cette maladie n'est pas, en effet, identifiable aux formes de maladie familiale actuellement classées, malgré des parentés évidentes avec certaines d'entre elles : avec la maladie de Friedreich, notamment en ce qui concerne le pied bot et l'état des réflexes tendineux; avec l'amyotrophie Charcot-Marie, peut-être aussi, bien que les phénomènes amyotrophiques soient exceptionnels chez nos malades.

Les caractères les plus constants de cette maladie sont, par ordre de fréquence :

Des troubles de la marche et de la station; *une aréflexie tendineuse généralisée*; *l'existence d'un pied bot*.

A ces signes essentiels se surajoutent, chez certains d'entre eux :

Une légère maladresse des mains; *une tendance, mais exceptionnelle, à l'atrophie des muscles palmaires*; *l'abolition fréquente des réflexes cutanés abdominaux* et une tendance à *une ébauche d'extension de l'orteil*; enfin une certaine *faiblesse des sphincters* (miction involontaire la nuit, ou à l'occasion du rire).

L'évolution individuelle de cette maladie familiale, d'ailleurs, paraît aussi mystérieuse que sa symptomatologie.

Le *début* semble, chez tous nos malades, se faire dans la toute première enfance, puisque c'est par un retard et une difficulté anormale des premiers essais de la marche qu'elle se manifeste tout d'abord.

Il est d'ailleurs fort vraisemblable que les malformations du pied sont congénitales, et il n'est pas illogique de penser que l'apparition des symptômes essentiels doit être simultanée.

Cette manière de voir est d'autant moins illogique que la maladie semble fixée, et même aurait plutôt tendance, chez certains d'entre eux, à régresser, au moins en ce qui concerne les phénomènes ataxiques.

D'autres membres de cette famille, que nous n'avons pas pu examiner, seraient plus atteints, mais il est difficile de préciser s'il s'agit ou non de formes évolutives dans ces cas inconnus de nous, et nous n'avons pas pu obtenir plus de précisions en ce qui concerne les générations antérieures.

Pour ce qui est de nos malades actuels, le plus âgé a trente-huit ans. Son affection le gêne si peu, qu'il serait étonné d'être classé parmi des malades. En fait, c'est un homme remarquablement robuste et pratiquement normal.

Les autres adultes atteints ne paraissent pas avoir vu s'aggraver leur symptomatologie depuis le début. Certains même seraient, au contraire, améliorés, ainsi que nous l'avons déjà vu.

Évolution familiale. — Nous n'avons malheureusement pas pu savoir le mode de transmission précis de cette affection.

Tout ce qu'il est possible de déduire de notre enquête, c'est que la maladie atteint les *deux sexes* et se transmet par les *hommes* et par les *femmes*. — Selon



Fig. 34. — Les deux pieds sont déformés. Mais la déformation n'est appréciable qu'au niveau du bord interne du pied.

notre tableau généalogique, la transmission n'est pas fatale, puisque certains malades ont des enfants indemnes, mais nous n'avons pu vérifier la transmission par individus sains, qui doit, vraisemblablement, se produire.

Si, partant de la symptomatologie observée, on en réfère à son explication anatomo-physiologique, comment peut-on imaginer les lésions causales?

L'absence de réflexes tendineux et *l'incoordination* légère observée chez tous, peuvent plaider en faveur d'une lésion des cordons postérieurs. Nous savons par exemple que tel est le tableau clinique dans le tabès, dont certains auteurs d'ailleurs, Londe, Crouzon, en particulier, ont cité des observations familiales (chez deux frères ou sœurs).

Mais cette incoordination, d'autre part, ne pourrait-elle s'expliquer par une lésion des voies cérébelleuses surajoutée comme dans la maladie de Friedreich?

La clinique seule ne semble permettre, à ce point de vue, encore une fois que des hypothèses.

L'absence de dysmétrie, de véritable tremblement intentionnel et de signes cérébelleux grossiers, chez ces malades, ainsi que l'augmentation des troubles par l'occlusion des yeux nous paraîtrait plutôt en faveur d'une lésion cordonale postérieure que d'une lésion des voies cérébelleuses.

Cependant, les très légers signes pyramidaux constatés pourraient être interprétés comme une manifestation d'une atteinte des cordons latéraux, et nos malades se rapprocheraient alors, par leurs lésions, des malades atteints de maladie de Friedreich.

Ou bien encore, on pourrait attribuer ces signes pyramidaux à des lésions cellulo-ganglionnaires, touchant en particulier les cellules des cornes antérieures. Ceci expliquerait les petites atrophies et les troubles des réactions électriques cités plus haut; et, joint aux lésions des cordons postérieurs, rapprocherait nos observations, au point de vue anatomique, de celle des amyotrophies Charcot-Marie.

Quant à la *nature* de ces lésions, elle nous échappe pour l'instant complètement.

Il est en effet facile d'attribuer à une syphilis héréditaire, toujours possible, de semblables troubles, et à tirer des examens sérologiques, d'ailleurs insuffisants dans nos cas, des conclusions qui n'élucident pas le problème des maladies familiales, — car il s'agit, en effet, là, d'un problème d'ordre général.

Il ne nous paraît pas que ces troubles puissent être considérés comme une *forme atypique* de *maladie de Friedreich*, ni comme une *forme intermédiaire* à celle-ci et à d'autres maladies familiales.

Cette dernière conception en particulier repose sur des vues théoriques qui ne sauraient servir de base à une classification nosologique solide.

Loin d'éclairer la question d'ailleurs, ces deux hypothèses la compliquent, du fait qu'elles la reportent au problème, plus mystérieux encore, de l'unité pathogénique possible de toutes les maladies familiales.

A supposer, en outre, que des constatations anatomiques ultérieures puissent permettre, un jour, de rapprocher plus judicieusement ce tableau clinique de certaines formes de maladies familiales déjà classées, celui-ci n'en constituerait pas moins une forme clinique incontestablement particulière, dont l'apparition resterait entièrement à expliquer, et qui, à ce seul titre, nous paraîtrait encore mériter une description spéciale.

Il s'agit là, en effet, d'un type clinique bien individualisé, et d'une maladie apparemment nouvelle, qui présente non seulement l'intérêt nosologique de ces symptômes fidèlement groupés, mais à qui, en outre, leur caractère familial confère, du point de vue de la pathologie générale, une importance très réelle.

S'il pouvait être démontré, en effet, qu'il s'agit là d'une forme aberrante de maladie familiale antérieurement classée, ou d'une forme de transition entre certaines maladies familiales et certaines autres, elle n'en constituerait pas moins

un remarquable champ d'études pour la recherche des lois régissant l'évolution, les variétés des maladies familiales et leurs connexions les unes avec les autres.

Troubles sensitivo-moteurs d'aspect radiculaire et troubles d'aspect cérébelleux par lésion corticale (A propos d'un cas de paralysie cubitale atypique, avec dysmétrie et léger tremblement intentionnel, par lésion corticale probable). En collaboration avec Gabrielle Lévy. *Revue Neurologique*, t. II, nº 5, novembre 1926.

Notre attention a été attirée, sur les troubles sensitivo-moteurs d'apparence radiculaire, et aussi sur les troubles moteurs d'apparence cérébelleuse qui peuvent survenir à la suite de certaines lésions localisées, traumatiques ou vasculaires, du cortex.

Nous avons eu, en effet, l'occasion d'observer, chez un homme de soixante-et-onze ans, une paralysie cubitale gauche atypique, survenue à la suite d'un ictus, et coïncidant avec des signes pyramidaux et sensitifs qui ne permettent guère de doute sur le siège cortical de la lésion causale.

Si l'on approfondit, en effet, l'histoire et l'examen de notre malade, on constate :

1º *L'existence d'une atteinte sensitivo-motrice dans le territoire du cubital, avec atteinte du système pyramidal*;

2º *L'existence de troubles moteurs non pyramidaux* : *dysmétrie légère et petit tremblement intentionnel.*

Pour ce qui est de l'atteinte au niveau du territoire cubital, celle-ci diffère du tableau d'une névrite périphérique ou radiculaire du cubital par :

L'attitude de la main, tout à fait atypique, en particulier la flexion des premières phalanges;

L'exaltation des réflexes tendineux du membre atteint, et la coexistence d'une *contracture du type pyramidal*, avec ébauche du *signe de Babinski*;

La topographie inégalement parcellaire des troubles de la sensibilité aux différents modes, et leur *prédominance sur la sensibilité profonde*;

L'absence d'atrophie musculaire locale.

Quant au deuxième ordre de troubles moteurs, il impose la discrimination suivante : s'agit-il de phénomènes ataxiques, secondaires, aux troubles de la sensibilité profonde, ou de phénomènes cérébelleux?

En faveur de l'ataxie, plaident : *l'existence de troubles de la sensibilité profonde, et l'augmentation de la dysmétrie* par *l'occlusion des yeux.*

En faveur de l'aspect *cérébelleux* de ces phénomènes, on peut invoquer :

La limitation extrême des troubles de la sensibilité profonde qui contraste avec cette *impotence globale* du membre supérieur;

Le mode d'apparition simultané des deux phénomènes, et leur *distinction subjective* faits par le malade lui-même : « mes deux doigts se sont engourdis, et mon bras a perdu sa direction »;

La présence d'un léger *tremblement intentionnel*;

Enfin l'existence d'une certaine *incertitude* et d'une *tendance à planer* dans la préhension des objets avec la main gauche.

L'adiadococinésie que l'on observe chez notre malade peut être attribuée à l'hypertonie légère du bras gauche. Il s'agirait dans ce cas d'une pseudo-adiadococinésie d'origine pyramidale, dont on ne peut, par conséquent, pas tenir compte dans l'évaluation des phénomènes moteurs pseudo-cérébelleux.

En présence de manifestations sensitivo-motrices pseudo-radiculaires et de symptômes frustes d'allure cérébelleuse, à quelle lésion peut-on attribuer ce tableau clinique?

Pour les raisons que nous venons d'envisager plus haut, l'hypothèse d'une lésion périphérique ou radiculaire nous paraît devoir être complètement rejetée.

Peut-il s'agir d'une lésion *médullaire* ou *médullo-radiculaire*?

Le mode d'apparition des troubles, leur évolution, leur localisation et leur atypie, enfin l'absence d'atrophie locale s'opposent également à cette hypothèse.

En effet, l'hypothèse d'une lésion du cervelet ou des voies cérébelleuses peut être écartée, étant donnés les symptômes pyramido-sensitifs présentés par notre malade, et l'absence de troubles cérébelleux francs.

La possibilité d'une lésion thalamique ou sous-thalamique peut être également rejetée; l'absence de douleurs, de troubles choréo-athétosiques ou hémianopsiques permettent, en effet, d'éliminer cette hypothèse.

L'absence enfin de tout autre épisode pathologique, en dehors des deux ictus déjà cités, et la coïncidence topographique de ces deux ictus, survenus à trois mois d'intervalle, joints aux manifestations cliniques si spéciales, nous amènent ainsi à considérer comme peu vraisemblable toute autre hypothèse que celle à laquelle nous nous sommes ralliés.

Nous sommes donc en droit d'admettre qu'il s'agit vraisemblablement d'un foyer de ramollissement *très strictement localisé, au niveau du centre cortico-brachial droit.* Mais il est impossible de dire s'il s'agit d'une lésion de la frontale ascendante ou d'une lésion fronto-pariétale, étant donnée l'incertitude qui règne encore sur le rôle physiologique de ces deux circonvolutions.

Quoi qu'il en soit, les manifestations cliniques de cette lésion corticale sont, comme nous venons de le voir, des troubles sensitivo-moteurs très limités, *d'aspect radiculaire*, et des troubles moteurs *d'aspect cérébelleux*, ces derniers intéressant globalement le membre supérieur d'un seul côté. Et c'est là ce qui donne à notre observation sa valeur particulière.

Cette observation nous paraît démontrer que :

1° *Des troubles très limités, moteurs et sensitifs, affectant une topographie identique, d'aspect radiculaire, peuvent survenir à la suite d'une lésion corticale au niveau, des circonvolutions rolandiques.*

Ces deux ordres de troubles peuvent coïncider ainsi que notre observation en fait foi.

2° *Des troubles moteurs globaux, au niveau du membre atteint, peuvent également coïncider, qui ne paraissent complètement explicables ni par l'atteinte pyramidale, ni par les troubles de la sensibilité profonde, et on les a même vus, dans certains cas, survenir indépendamment de ces deux derniers ordres de troubles.*

Ils sont donc à différencier des phénomènes ataxiques habituels que peuvent causer les *altérations de la sensibilité profonde* proprement dite. *Et certains de leurs aspects cliniques incitent à les rapprocher des phénomènes cérébelleux.*

Mais des études anatomo-cliniques approfondies permettront seules d'en élucider la nature, et de les rapprocher, à bon escient, de ces derniers, ou au contraire, de les en distinguer, au cas où la démonstration de leur nature corticale, et exclusivement corticale, pourrait être faite.

Phénomènes de décérébration, de torsion spasmodique et d'athétose. Leurs relations cliniques et pathogéniques. (A propos d'un cas de torsion spasmodique hyper-pronatoire du bras droit, avec contracture athétoïde intentionnelle, par lésion vasculaire). En collaboration avec Gabrielle Lévy. *Annales de Médecine*, t. XX, n° 5, novembre 1926.

Les analogies cliniques frappantes de certains spasmes avec les phénomènes d'athétose et la coïncidence fréquente de ces deux aspects de la motricité involontaire ont attiré l'attention de maints observateurs, tout particulièrement ces dernières années, à l'occasion des multiples manifestations du syndrome excito-moteur de l'encéphalite épidémique.

Mais ce qui n'avait pas encore été signalé, du moins à notre connaissance, c'est la coïncidence clinique des trois ordres de phénomènes : *torsion spasmodique, phénomènes athétosiques et attitude de décérébration*, le tout survenu simultanément et de façon strictement localisée, au niveau d'un bras, à la suite d'un léger ictus, comme nous venons de l'observer récemment.

Il n'y a eu, à aucun moment, de phénomènes paralytiques, mais cette torsion spasmodique s'accompagne d'une contracture intentionnelle athétoïde qui survient à l'occasion de tous les mouvements volontaires, et exclusivement à cette occasion, d'une pulsion du bras vers la gauche, avec légère hypoesthésie de ce bras aux divers modes.

A côté de ces signes, il faut noter un reliquat d'hémiparésie faciale droite et une diminution de la force des membres inférieurs prédominant à droite.

Il ressort, de cette observation clinique les données suivantes :

I. — Un spasme tonique hyperpronatoire et des phénomènes de contracture intentionnelle athétoïde peuvent survenir simultanément au niveau d'un bras, sans hypertonie appréciable, à la suite d'un ictus.



Fig. 35. — Attitude du bras au repos, la malade assise.

II. — L'idendité de nature entre ce spasme et les phénomènes de contracture intentionnelle et d'athétose paraît vraisemblable, d'une part, à cause de leur *apparition simultanée à la suite d'une seule lésion*, et, d'autre part, *à cause des transformations — cliniquement appréciables — de ce spasme tonique en spasmes cloniques et en contracture intentionnelle athétoïde.*

Ces deux ordres de symptômes paraissent être des expressions différentes, mais voisines, d'une *rupture de l'équilibre normal entre la contraction musculaire volontaire et la contraction musculaire involontaire ou posturale.*

III. — La confrontation de ces faits cliniques avec les faits anatomo-cliniques

ou expérimentaux analogues antérieurement connus permettent de considérer ce spasme hyperpronatoire comme un *spasme tonique de décérébration*.

IV. — Le spasme tonique de décérébration est à distinguer : d'une part, des phénomènes de *rigidité décérébrée*, d'autre part, des *attitudes de décérébration transitoire* de la choréo-athétose.

V. — Les relations de certains spasmes de décérébration et des phénomènes de contracture intentionnelle et d'athétose paraissent néanmoins démontrés par le cas que nous venons de décrire.

VI. — Il paraît justifié d'attribuer à une lésion du noyau rouge et de ses connexions la symptomatologie en question, mais il est impossible, dans l'état actuel de nos connaissances, de faire la part de ce qui revient, dans la production de ces diverses manifestations, à l'interruption des connexions thalamo-cérébelleuses seules, ou à la décérébration proprement dite, et ceci concerne également le phénomène de pulsion du bras vers la gauche.

VII. — Cette observation nous semble mettre en évidence l'origine complexe des phénomènes de la motricité involontaire, qui paraissent manifester l'*antagonisme créé par certaines lésions entre divers systèmes moteurs* qui, chez l'individu sain, concourent synergiquement à la motricité et à la posture normales.

Elle montre par là même, la vanité qu'il peut y avoir à chercher l'explication de ces phénomènes dans une lésion précise, univoque et exclusive, en un point déterminé du cerveau, et en un seul.

Un cas de torsion spasmodique des membres inférieurs, avec attitudes spasmodiques fugaces et mouvements athétosiques du membre supérieur droit, sans signes certains d'atteinte pyramidale. En collaboration avec Gabrielle Lévy et Fritz Luthy. — *Revue Neurologique*, t. I, nº 5, mai 1927.

Nous avons eu l'occasion d'observer chez une jeune fille de vingt et un ans, hérédo-syphilitique, des spasmes toniques permanents des deux membres inférieurs, avec mouvements et attitudes athétosiques du membre supérieur droit.

Ces troubles, joints à une perte complète de la vision, sont survenus à la suite d'un épisode de méningo-encéphalite aiguë de l'enfance.

Ils ne s'accompagnent d'aucun phénomène paralytique, d'aucun phénomène pyramidal, tels que contracture irréductible, signe de Babinski.

On ne constate pas davantage de troubles de la parole, ni de phénomènes athétosiques au niveau de la face, enfin pas non plus de troubles appréciables cérébelleux ou sensitifs. Et l'on ne note pas de troubles mentaux, en dehors d'un certain degré de puérilisme que l'arriération pédagogique et la vie anormale de la malade suffisent, nous semble-t-il, à expliquer.

Si on cherche à se représenter le substratum anatomique d'une telle symptomatologie, il faut bien avouer que le problème paraît singulièrement compliqué. L'hypothèse de lésions importantes, pyramidales ou cérébelleuses ne nous paraît guère acceptable.

L'absence de troubles sensitifs subjectifs ou objectifs rend assez fragile l'hypothèse de lésions thalamiques bilatérales.

Des lésions disséminées du cortex ne sauraient davantage expliquer cette sympto-



Fig. 36. — Attitude de spasme du membre supérieur droit.

matologie, dans laquelle, d'ailleurs, on ne retrouve ni troubles mentaux ni manifestations épileptiques.

S'agirait-il là encore, comme une de nos récentes observations permettait de le supposer, d'une interruption des connexions thalamo-rubriques ou thalamo-cérébelleuses par lésion hypothalamique pédonculaire?

Autant de suppositions non vérifiables, que seules des constatations anatomiques pourraient étayer.

Cependant, quelques points sont à retenir de cette observation; ce sont les suivants :

1° *Des spasmes toniques extrêmement intenses et presque permanents peuvent survenir, indépendamment de toute symptomatologie pyramidale appréciable.*

2° *Ces spasmes toniques, qui ne s'accompagnent pas localement de mouvements athétosiques, peuvent coïncider avec des spasmes plus fugaces, et des mouvements athétosiques en d'autres points.*

3° *Ces spasmes toniques, comme les mouvements athétosiques, s'exaspèrent par les mouvements volontaires, auxquels ils s'opposent, et échappent à l'influence de la volonté.*

4° *Il semble qu'il faille chercher dans les causes de cet antagonisme entre la motricité volontaire et les autres modes de la motricité le mécanisme physiologique de ces deux ordres de phénomènes, spasmes et athétose, qui n'apparaissent que comme les variétés d'un même trouble, et peuvent coïncider cliniquement.*

Syndrome syringomyélique d'origine vraisemblablement traumatique, d'évolution lente, extériorisé surtout par des arthropathies. En collaboration avec R. Huguenin et N. Kyriaco. *Revue Neurologique*, t. I, n° 1, janvier 1929.

Les syndromes syringomyéliques ne reconnaissent certes pas une étiologie et une pathogénie univoques, de même que leurs aspects cliniques sont loin d'être toujours superposables entre eux. Lorsque surtout l'on est en présence de syndromes frustes, comme il advint chez un de nos malades, il paraît logique de rapporter les anomalies du tableau clinique et de l'évolution à une lésion anatomique particulière. La documentation que nous apportons, simple étape au stade d'hypothèse dans la recherche, pourra peut-être prendre plus d'intérêt lorsqu'on aura l'occasion de superposer semblables syndromes à des lésions anatomiques.

Chez notre malade, le syndrome syringomyélique offrait ces caractères cliniques singuliers de ne s'extérioriser guère par une arthropathie bilatérale très volumineuse (alors que le reste des signes était tout juste suffisant pour permettre de rattacher à leur cause les lésions articulaires); d'avoir évolué fort lentement, par étapes successives; de sembler en liaison étroite avec une succession de traumatismes. Et c'est devant ces faits que nous avons discuté la pathogénie des troubles articulaires, leurs rapports avec la lésion médullaire et les liens qui pouvaient unir celle-ci aux traumatismes?

IV

DISCOURS ET NOTICES NÉCROLOGIQUES

Éloge de Jean Cruveilhier.
Discours prononcé au Centenaire de la Société Anatomique de Paris, le 16 décembre 1926.
Annales d'Anatomie pathologique, n° 9, 1926.

L'évolution de la Neurologie moderne.
Discours prononcé à la Société de Neurologie de Paris le 6 janvier 1927.
Revue Neurologique, t. I, n° 1, janvier 1927.

Ch. Foix.
Discours prononcé à la Société de Neurologie le 7 avril 1927.
Revue Neurologique, t. I, n° 4, avril 1927.

Vulpian anatomo-pathologiste.
Discours prononcé à la VII[e] Réunion Neurologique Internationale; à l'occasion du Centenaire de Vulpian, 1-2 juin 1927.
Revue Neurologique, t. I, n° 6, juin 1927.

Éloge de Madame Dejerine-Klumpke.
Discours prononcé à la Société de Neurologie le 1[er] décembre 1927.
Revue Neurologique, t. II, n° 6, décembre 1927.

Johannes Fibiger.
Presse Médicale, n° 12, 11 février 1928.

Le professeur Letulle.

Discours prononcé à la Société Anatomique le 7 janvier 1929.
Annales d'Anatomie pathologique, nº 1, 1929.

Albert Reverdin.

Presse Médicale, nº 10, 2 février 1929.

L'œuvre anatomo-pathologique de Maurice Letulle.

Presse Médicale, nº 23, 20 mars 1929.

V

ARTICLES ET TRAITE

Hémianesthésie cérébrale. En collaboration avec L. Cornil, in *Nouveau Traité de Médecine*, fasc. XIX, 1925.

Tumeurs cérébrales. En collaboration avec L. Cornil, in *Nouveau Traité de Médecine*, fasc. XIX, 1925.

Le Cancer. Un volume de 850 pages, avec 300 figures et 20 planches dont 4 en couleurs. En collaboration avec R. Leroux et M. Wolf, in *Nouveau Traité de Médecine*, 1929.

Le cancer. — Ce livre est un essai de mise au point de la question du cancer, envisagée dans son ensemble. Il m'a demandé plusieurs années de travail et représente un remaniement complet de l'article que j'ai publié avec Wolf en 1922.

Je l'ai écrit en collaboration avec mes élèves, Leroux et Wolf.

L'extension de cette nouvelle édition est légitimée par le développement des recherches poursuivies et des connaissances acquises sur le cancer dont le cadre dépasse de plus en plus celui de la Médecine, même comprise dans son sens le plus large, pour pénétrer dans le domaine de la Biologie. Pour traiter, dans le fond, un sujet aussi vaste, il eût fallu disposer de beaucoup de place et pouvoir écrire un Traité, en plusieurs volumes.

J'ai tenté, dans ce livre, de rester dans les limites qui m'étaient imposées. Je me suis efforcé d'exposer l'état actuel de la question du cancer sous une forme concise, en ne retenant que les faits essentiels, les données acquises, ou encore les hypothèses et les théories susceptibles d'éveiller l'idée de recherches nouvelles ou de susciter des discussions utiles.

La tâche n'était point aisée, car le Cancer est une de ces questions particulière-

ment mouvantes sur lesquelles, chaque jour, paraissent des travaux nouveaux dont il faut tenir compte.

Il nous a fallu élaguer largement, aux fins d'être clairs et cela, au risque d'omissions nombreuses dont je tiens à m'excuser auprès des auteurs qui ne se trouveront point cités ou dont les travaux auront pu nous passer inaperçus.

Que le lecteur veuille bien considérer ce livre comme un essai de mise au point des grandes questions qui touchent au cancer, qu'elles soient d'ordre médical ou biologique, doctrinal ou pratique.

S'il peut intéresser ou instruire certains, susciter chez d'autres quelque idée nouvelle de travail, notre but sera atteint et notre effort récompensé.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1924 (*suite*)[1]

1. ***La nature du cancer. Les hypothèses sur son origine.*** *Bulletin Médical*, n° 40, septembre 1924.
2. ***Ramollissement médullaire d'origine tuberculeuse méningo-myélite avec intégrité vertébrale. Syndrome de section totale de la moelle dorsale.*** *Progrès Médical*, n° 6, 9 février 1924. En collaboration avec L. Cornil.
3. ***L'hypophyse et les centres nerveux infundibulo-tubériens.*** *Journal de Médecine et de Chirurgie*, 7e cahier, 10 avril 1924. En collaboration avec J. Camus.
4. ***Étude expérimentale du cancer.*** *Presse Médicale*, n° 20, 1924.
5. ***Le problème biologique du cancer.*** *Revue de Médecine*, 1924.
6. ***Traitement par la radiothérapie des tumeurs de la région infundibulo hypophysaire.*** *Revue Neurologique*, n° 4, octobre 1924. En collaboration avec J. Bollack, S. Laborde et G. Lévy.
7. ***A propos de la radiothérapie post-opératoire des cancers du sein.*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, n° 7, juillet 1924. En collaboration avec Mme S. Laborde.
8. ***Essai de classification des tumeurs cérébrales.*** *Annales d'Anatomie pathologique*, n° 3, mai 1924. En collaboration avec J. Lhermitte et L. Cornil.
9. ***Dysembryome malin du testicule avec aspect d'épithélioma séminifère.*** *Annales d'Anatomie pathologique*, n° 1, septembre 1924. En collaboration avec R. Huguenin.
10. ***La lutte contre le cancer en France.*** *Presse Médicale*, n° 95, 26 novembre 1924. En collaboration avec J. Bergonié.
11. ***Un cas de sarcome post-traumatique.*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer*, n°, 8, novembre 1924. En collaboration avec F. Bertillon.

1. Voir Titres et Travaux Scientifiques parus en 1924.

1925

12. ***A propos du traitement des tumeurs cérébrales par la radiothérapie.*** *Folia Neuropathologica Estoniana*, vol. III, 1925.

13. ***Un cas d'hémisyndrome cérébelleux avec tremblement du type sclérose en plaques et mouvements athétosiques.*** *Revue Neurologique*, n° 1, janvier 1925. En collaboration avec G. Lévy et F. Bertillon.

14. ***Le diabète insipide d'origine traumatique.*** *Annales de Médecine*, n° 5, mai 1925. En collaboration avec Mlle G. Lévy.

15. ***Les tumeurs méningées.*** *Annales d'Anatomie pathologique*, n° 1, janvier 1925. En collaboration avec L. Cornil.

16. ***A propos de la réaction de Botelho dans le diagnostic du cancer.*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer*, n° 1, janvier 1925. En collaboration avec Ed. Peyre.

17. ***Renseignements fournis par les biopsies en série dans le traitement des cancers de l'utérus par les radiations.*** *Revue Médicale de la Suisse Romande*, n° 8, juin 1925. En collaboration avec Leroux et Wickham.

18. ***Une théorie nouvelle sur l'origine du cancer.*** *Presse Médicale*, n° 62, août 1925.

19. ***Hémianesthésie cérébrale.*** *Nouveau Traité de Médecine*, fasc. XIX. En collaboration avec L. Cornil.

20. ***Tumeurs cérébrales.*** *Nouveau Traité de Médecine*, fasc. XIX. En collaboration avec L. Cornil.

21. ***Étude histologique des épithéliomas du col utérin au cours du traitement par les radiations.*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer*, n° 8, novembre 1925. En collaboration avec Leroux et Wickham.

22. ***Les fonctions de la région infundibulo-tubérienne et ses rapports avec l'hypophyse*** *Annales de Médecine*, n° 6, décembre 1925.

23. ***A propos d'un voyage récent à Copenhague.*** *Presse Médicale*, n° 97, 5 décembre 1925.

1926

24. ***A propos de la radiosensibilité des sarcomes fibroblastiques.*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer*, n° 1, janvier 1926. En collaboration avec Mme S. Laborde et R. François.

25. ***Sept cas d'une maladie familiale particulière : troubles de la marche, pieds bots et aréflexie tendineuse***, etc. *Revue Neurologique*, n° 4, avril 1926. En collaboration avec Mlle G. Lévy.

26. ***Volumineuse tumeur rétro-péritonéale de nature histologique difficile à préciser.*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer*, n° 5, mai 1926. En collaboration avec Desmarest, Leroux et Bertillon.

27. ***Les théories récentes sur l'origine du cancer.*** *Revue de Médecine de Barcelone*, t. VI, n° 32, août 1926. En collaboration avec Huguenin.

28. ***Traitement par la radiothérapie des tumeurs de la région infundibulo-hypophysaire*** (2e communication). *Revue Neurologique*, n° 2, août 1926. En collaboration avec Mme S. Laborde, Mlle G. Lévy et J. Bollack.

29. ***Troubles sensitivo-moteurs d'aspect radiculaire et troubles d'aspect cérébelleux par lésion corticale.*** *Revue Neurologique*, n° 5, novembre 1926. En collaboration avec Mlle G. Lévy.

30. ***Phénomènes de décérébration, de torsion spasmodique et d'athétose. Leurs relations cliniques et pathogéniques.*** *Annales de Médecine*, n° 5, novembre 1926. En collaboration avec Mlle G. Lévy.

31. ***Éloge de Jean Cruveilhier.*** *Annales d'Anatomie pathologique*, n° 9, 1926.

1927

32. ***Nouveaux documents statistiques de cancers chez le vieillard.*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer*, n° 1, janvier 1927. En collaboration avec Leroux et Vermès.

33. ***A propos de la réaction de Botelho dans le diagnostic du cancer*** (2e note). *Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer*, n° 1, janvier 1927. En collaboration avec Ed. Peyre.

34. ***Les causes de la mort chez les cancéreux. A propos de 150 autopsies faites au Centre anticancéreux de la banlieue parisienne (1922-1926).*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer*, n° 3, mars 1926. En collaboration avec Leroux et Vermès.

35. ***A propos de la radio-résistance des épithéliomas cutanés irradiés antérieurement.*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer*, n° 3, mars 1926. En collaboration avec Mme S. Laborde.

36. ***Charles Foix.*** *Revue Neurologique*, t. I, n° 4, avril 1927.

37. ***De l'action des radiations dans le traitement des cancers.*** *Le Cancer*, numéro spécial, 1927.

38. ***Un cas de torsion spasmodique des membres inférieurs avec attitudes spasmodiques fugaces et mouvements athétosiques du membre supérieur droit, sans signes certains d'atteinte pyramidale.*** *Revue Neurologique*, n° 5, mai 1927. En collaboration avec Mlle G. Lévy et F. Luthy.

39. ***Vulpian anatomo-pathologiste.*** *Revue Neurologique*, n° 6, juin 1927.

40. ***Epithélioma de l'avant-bras développé sur cicatrice de brûlure ancienne.*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer*, n° 6, juin 1927. En collaboration avec Sorton et Perrot.

41. ***Le cancer dans l'histoire de la Médecine.*** *Presse Médicale*, n° 54, 6 juillet 1927.

42. ***A propos de la radiothérapie des cancers du rectum inopérables.*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer*, n° 7, juillet 1927. En collaboration avec Mme S. Laborde et Bertillon.

43. ***Les théories récentes sur l'origine du cancer.*** *La Vie médicale*, n° 21, 30 juillet 1927.

44. ***Un cas de tumeur ponto-cérébelleuse d'origine choroïdienne.*** *Revue Neurologique*, n° 7, juillet 1927. En collaboration avec Bazgan.

45. ***Hérédité et contagion du cancer.*** *Informateur médical*, n° 174, 1er mai 1927.
46. ***Discussion à propos des goitres.*** *Comptes rendus de la Conférence Internationale du goitre*, Berne, août 1927.
47. ***La lutte sociale contre le Cancer.*** Extrait du *Cours d'Hygiène*, novembre 1927.
48. ***A propos des syndromes infundibulo-tubériens (Diabète insipide et syndrome adiposo-génital).*** *Revue Neurologique*, n° 6, décembre 1927. En collaboration avec Huguenin et Mlle A. Roques.
49. ***Éloge de Mme Dejerine-Klumpke.*** *Revue Neurologique*, t. II, n° 6, décembre 1927.
50. ***Les cancers professionnels.*** *Presse Médicale*, n° 103, 24 décembre 1927. En collaboration avec Héraux.
51. ***Syphilis et cancers. A propos des épithéliomas des muqueuses bucco-pharyngo-laryngées.*** *Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer*, n° 9, décembre 1927. En collaboration avec Bertillon.
52. ***Les renseignements tirés de la biopsie dans les cancers de la cavité buccale.*** *Revue de Stomatologie*, n° 12, décembre 1927.

1928

53. ***Hypophyse et région infundibulo-tubérienne.*** Extrait du *Traité de Physiologie normale et pathologique*, t. IV, 1928. En collaboration avec M. Gournay.
54. ***A propos de la classification des tumeurs des méninges.*** *Revue Neurologique*, n° 1, janvier 1928. En collaboration avec L. Cornil.
55. ***Johannes Fibiger.*** *Presse Médicale*, n° 12, 11 février 1928.
56. ***A propos de la radio-résistance des épithéliomas cutanés irradiés antérieurement.*** *Journal de Radiologie et d'Electrologie*, n° 2, février 1928. En collaboration avec Mme Laborde.
57. ***Cancer et traumatisme.*** *La Vie Médicale*, n° 10, 25 mai 1928.
58. ***A propos de la nouvelle classification des gliomes de Percival Bailey.*** *Annales d'Anatomie pathologique*, n° 6, juin 1928.
59. ***A propos de la conception et de la classification des tumeurs cérébrales.*** *Revue Neurologique*, n° 1, juillet 1928.
60. ***Neurotomie rétrogassérienne dans les cancers de la bouche.*** *Revue Neurologique*, n° 1, juillet 1928. En collaboration avec T. de Martel.
61. ***Essai de classification anatomo-clinique des cancers primitifs du poumon.*** *Annales d'Anatomie pathologique*, n° 7, t. V, juillet 1928.
62. ***La Conférence Internationale du cancer à Londres.*** *Presse Médicale*, n° 72, 8 septembre 1928.
63. ***L'orientation actuelle des idées sur le cancer.*** *Annales de Médecine*, n° 4, novembre 1928.
64. ***La fréquence du cancer d'après les récentes statistiques de mortalité.*** *Annales de Médecine*, n° 4, novembre 1928. En collaboration avec Héraux.
65. ***Quelques points discutés de l'étiologie du cancer.*** *Annales de Médecine*, n° 4, novembre 1928.
66. ***La culture des tissus et ses applications à l'étude du cancer.*** *Annales de Médecine*, n° 4, novembre 1928.

67. ***Un cas d'infantilisme hypophysaire.*** *Revue Neurologique*, n° 6, décembre 1928. En collaboration avec J. Bollack et N. Kyriaco.

68. ***Syndrome syringomyélique d'origine vraisemblablement traumatique, d'évolution lente, extériorisée surtout par des arthropathies ou traumatismes et syringomyélie lente et fruste.*** *Revue Neurologique*, n° 6, décembre 1928. En collaboration avec R. Huguenin et N. Kyriaco.

69. ***Variations cytologiques du sarcome de Jensen d'après la méthode de greffe.*** *Comptes rendus de la Société de Biologie*, n° 32, p. 1486, 1928. En collaboration avec E. C. Craciun.

70. ***La glycogénie du sarcome de Jensen.*** *Comptes rendus de la Société de Biologie*, n° 32, p. 1488, 1928. En collaboration avec E. C. Craciun.

71. ***Glycogénie du sarcome de Peyton Rous.*** *Comptes rendus de la Société de Biologie*, n° 35, p. 1720. En collaboration avec E. C. Craciun.

72. ***Glycogénie des cultures « in vitro ».*** *Comptes rendus de la Société de Biologie*, n° 37, p. 1827, 1928. En collaboration avec E. C. Craciun.

1929

73. ***Le professeur Letulle.*** Discours prononcé à la Société Anatomique le 7 janvier 1929. *Annales d'Anatomie pathologique*, n° 1, 1929.

74. ***Albert Reverdin.*** *Presse Médicale*, n° 10, 2 février 1929.

75. ***L'œuvre anatomo-pathologique de Maurice Letulle.*** *Presse Médicale*, n° 23, 20 mars 1929.

COULOMMIERS
IMPRIMERIE
PAUL BRODARD
12196-3-29.